Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 4 A

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.06.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 26
Abkürzungsverzeichnis 41
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 46
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 47
4.2 Methodik 114
4.2.1 Fragestellung 114
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 122
4.2.3 Informationsbeschaffung 131
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 131
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 132
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 133
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 135
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 136
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 136
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 138
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 138
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 139
4.2.5.3 Metaanalysen 172
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 174
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 175
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 178
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 181
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 182
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 184
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 186
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 187
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 189
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 226
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 227
4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle - RCT 230
4.3.1.3.2 Morbidität: Pulmonale Exazerbationen – RCT 236

4.3.1.3.3 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) - RCT ... 264
4.3.1.3.4 Morbidität: Schweißchloridkonzentration – RCT ... 270
4.3.1.3.5 Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – RCT ... 281
4.3.1.3.6 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT ... 294
4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT ... 316
4.3.1.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – RCT ... 368
4.3.1.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT ... 380
4.3.1.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – RCT ... 391
4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – RCT ... 404
4.3.1.3.11.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – RCT ... 422
4.3.1.3.11.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration - RCT ... 424
4.3.1.3.11.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: Pulmonale Exazerbationen – RCT ... 430
4.3.1.3.11.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores – RCT ... 434
4.3.1.3.11.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: Symptomatik anhand des CFQ-R-Fragebogens – RCT ... 435
4.3.1.3.11.6 Subgruppenanalyse: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R-Fragebogens – RCT ... 437
4.3.1.3.11.7 Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des TSQM – RCT ... 446
4.3.1.3.11.8 Subgruppenanalysen: Sicherheit/ Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT ... 447
4.3.1.3.11.9 Subgruppenanalysen: Sicherheit/ Verträglichkeit: UE nach SOC und PT– RCT ... 451
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 455
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 455
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 456
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 456
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 457
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 457
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 460
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 460
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 460
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 461
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 462
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 462

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 463
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 464
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 464
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 465
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen ... 466
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen ... 469
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen ... 471
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen ... 472
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 473
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 474
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene ... 511
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 512
4.3.2.3.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen ... 515
4.3.2.3.3.2 Morbidität: Pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen ... 517
4.3.2.3.3.3 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen ... 542
4.3.2.3.3.4 Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen ... 555
4.3.2.3.3.5 Morbidität: Schweißchloridkonzentration – weitere Untersuchungen ... 563
4.3.2.3.3.6 Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – weitere Untersuchungen ... 587
4.3.2.3.3.7 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen ... 620
4.3.2.3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen ... 654
4.3.2.3.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – weitere Untersuchungen ... 716
4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchung ... 728
4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen ... 735
4.3.2.3.3.12 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 761
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 789
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 789
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 792
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 852
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 852

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 852
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 853
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 854
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 854
4.6 Referenzliste ... 855
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 877
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 885
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 889
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 892
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 912
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 937

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Dosierungsempfehlungen für D-IVA/TEZ/VNZ 48
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6–11 Jahren) 55
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6–11 Jahren) 57
Tabelle 4-5: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX20-121-102 und VX20-121-103 62
Tabelle 4-6: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt für den ein Zusatznutzen beansprucht wird aus weiteren Untersuchungen – VX20-121-104, Teil A 73
Tabelle 4-7: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1 90
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6–11 Jahren) 126
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6–11 Jahren) 129
Tabelle 4-11: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte 142
Tabelle 4-12: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten nach einer Behandlung mit CFTR-Modulatoren und der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen 156
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-21: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196
Tabelle 4-22: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-23: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-24: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202
Tabelle 4-26: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-27: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207
Tabelle 4-28: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208
Tabelle 4-29: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-30: Substanzmenge der eingesetzten Wirkstoffe 213
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT 233
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102) 235
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103) 235
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – RCT 236
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: pulmonale Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 239

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 243

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 245

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 247

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102) 249

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 252

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 255

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 257

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 259

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103) 261

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Morbidität: Lungenfunktion (FEV_1%) – RCT 264

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 266

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 268

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: Schweißchloridkonzentration – RCT 270

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Schweißchloridkonzentration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 272

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 274

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 275

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 276

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 278

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 279

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – RCT 281

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 284

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS ≤20 Jahre; Studie VX20-121-102) 285

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 287

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 289

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS ≤20 Jahre; Studie VX20-121-103) 290

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 292

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT 294

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragbogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 296

Tabelle 4-71: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 297

Tabelle 4-72: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 298

Tabelle 4-73: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 299

Tabelle 4-74: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 299

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 301

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) und Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 304

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 308

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) und Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 311

Tabelle 4-79: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT 316

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 319

Tabelle 4-81: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 320

Tabelle 4-82: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 321

Tabelle 4-83: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 323

Tabelle 4-84: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 324

Tabelle 4-85: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) sowie subjektive Gesundheitseinschätzung und Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)..... 326

Tabelle 4-86: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) und soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 331

Tabelle 4-87: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 333

Tabelle 4-88: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) sowie subjektive Gesundheitseinschätzung und Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)..... 348

Tabelle 4-89: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) und soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 353

Tabelle 4-90: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 355

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – RCT 368

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität anhand der Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 370

Tabelle 4-93: Rücklaufquote für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; Studie VX20-121-102) 371

Tabelle 4-94: Rücklaufquote für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; Studie VX20-121-103) 371

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; Studie VX20-121-102)..... 372

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; Studie VX20-121-103)..... 376

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT..... 380

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 381

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102) 382

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)..... 386

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – RCT 391

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 392

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)..... 393

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102) 395

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102) 397

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)..... 397

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)..... 398

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103) 400

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103) 403

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)..... 403

Tabelle 4 -4-111: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 406

Tabelle 4-4-112: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 411

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 423

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenmerkmale Schweißchloridkonzentration zu Baseline und Geschlecht; FAS; Studie VX20-121-103)..... 425

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenmerkmal Genotyp-Gruppe; FAS; Studie VX20-121-103) 427

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)..... 430

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) .. 432

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 434

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 436

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Gefühlslage, Therapiebelastung und Rollenfunktion bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 438

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Gefühlslage und Therapiebelastung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)..... 442

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline für die Domäne Wirksamkeit bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) ... 446

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/ Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102) ... 448

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/ Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103) ... 450

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/ Verträglichkeit: UE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102) ... 451

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/ Verträglichkeit: UE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103) ... 452

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 457

Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 457

Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 458

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 458

Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 459

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 461

Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 462

Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 462

Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 463

Tabelle 4-136: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) ... 465

Tabelle 4-137: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) ... 466

Tabelle 4-138: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) ... 470

Tabelle 4-139: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) 472

Tabelle 4-140: Studienpool – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) 473

Tabelle 4-141: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 474

Tabelle 4-142: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 479

Tabelle 4-143: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX20-121-104 (Teil A) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 481

Tabelle 4-144: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 487

Tabelle 4-145: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 490

Tabelle 4-146: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 491

Tabelle 4-147: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 492

Tabelle 4-148: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 494

Tabelle 4-149: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 495

Tabelle 4-150: Gewichtsabhängige Dosierung der Wirkstoffe in Teil B (Kohorte 1) Run-in-Phase 503

Tabelle 4-151: Gewichtsabhängige Dosierung der Wirkstoffe in Teil B (Kohorte 1) Behandlungsphase..... 503

Tabelle 4-152: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 511

Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 512

Tabelle 4-154: Operationalisierung von Mortalität Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen..... 515

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; Studie VX20-121-104 (Teil A)) 516

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 516

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 517

Tabelle 4-158: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen 517

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen während des kumulativen Wirksamkeitszeitraums für die Hauptstudien VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 und Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kumulatives Wirksamkeits-Set) 521

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A)) 524

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 525

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 527

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 528

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 529

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 531

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 531

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 533

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 535

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse

F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 537

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 539

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen während des kumulativen Wirksamkeitszeitraums für Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und Teil A, Kohorte 1 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kumulatives Wirksamkeits-Set). 540

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 541

Tabelle 4-173: Operationalisierung Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen 542

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 547

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS der Hauptstudien und OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 548

Tabelle 4-176: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 550

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 552

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 553

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy Analysis Set der Hauptstudie (Teil B, Kohorte 1) und OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 554

Tabelle 4-180: Operationalisierung Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen 555

Tabelle 4-181: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 558

Tabelle 4-182: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 559

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 560

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy Analysis Set der Hauptstudie (Teil B, Kohorte 1) und OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 561

Tabelle 4-185: Operationalisierung von Morbidität: Schweißchloridkonzentration – weitere Untersuchungen 563

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 567

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS der Hauptstudien und OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))..... 569

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepooltes FAS der Hauptstudien und OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))..... 572

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepooltes FAS der Hauptstudien und OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))..... 574

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 576

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 578

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 579

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 580

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) –

weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 581

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 582

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 583

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy Analysis Set (Teil B, Kohorte 1) und OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 584

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 585

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 586

Tabelle 4-200: Operationalisierung Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – weitere Untersuchungen 587

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 591

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 593

Tabelle 4-203: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS ≤20 Jahre; VX20-121-104 (Teil A)) 595

Tabelle 4-204: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS ≤20 Jahre; VX20-121-104 (Teil A)) 596

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 598

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 599

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 601

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 603

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Köpergröße und des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 604

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 606

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 608

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 610

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))..... 612

Tabelle 4-214: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))..... 613

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))..... 614

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))..... 616

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))..... 617

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))..... 619

Tabelle 4-219: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen..... 620

Tabelle 4-220: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 625

Tabelle 4-221: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 626

Tabelle 4-222: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv; gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 627

Tabelle 4-223: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM; gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 628

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen Gewichtsprobleme und Gastrointestinale Symptome (deskriptiv; gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 632

Tabelle 4-225: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline (Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 636

Tabelle 4-226: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 638

Tabelle 4-227: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 639

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 643

Tabelle 4-229: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 644

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 645

Tabelle 4-231: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv; Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 647

Tabelle 4-232: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM; Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 648

Tabelle 4-233: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen Gewichtsprobleme und Gastrointestinale Symptome (deskriptiv; Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 650

Tabelle 4-234: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen 654

Tabelle 4-235: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 660

Tabelle 4-236: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 661

Tabelle 4-237: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 663

Tabelle 4-238: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM; gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) 675

Tabelle 4-239: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, Körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung (Kinder-Version und Eltern Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 679

Tabelle 4-240: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 681

Tabelle 4-241: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten und Vitalität (Eltern-Version) – weitere

Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 682

Tabelle 4-242: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, Körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 695

Tabelle 4-243: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 698

Tabelle 4-244: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten und Vitalität (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 699

Tabelle 4-245: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und Subjektive Gesundheitseinschätzung (Kinder-Version und Eltern Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 702

Tabelle 4-246: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen Rollenfunktion und soziale Einschränkungen (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 705

Tabelle 4-247: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 707

Tabelle 4-248: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – weitere Untersuchungen 716

Tabelle 4-249: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS, Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; VX20-121-104 (Teil A)) 719

Tabelle 4-250: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS, Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; VX20-121-104 (Teil A)) 725

Tabelle 4-251: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen 728

Tabelle 4-252: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A)) 730

Tabelle 4-253: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 732

Tabelle 4-254: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) 733

Tabelle 4-255: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) 734

Tabelle 4-256: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen 735

Tabelle 4-257: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A) 737

Tabelle 4-258: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A)) 740

Tabelle 4-259: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A)) 747

Tabelle 4-260: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 96– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A))..... 748

Tabelle 4-261: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; (Teil B, Kohorte 1) Studie VX21-121-105) 749

Tabelle 4-262 Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 750

Tabelle 4-263: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)..... 751

Tabelle 4-264: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere

Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) ... 752

Tabelle 4-265: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; (Teil B, Kohorte 1) Studie VX21-121-105) ... 752

Tabelle 4-266 Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) ... 753

Tabelle 4-267: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) ... 755

Tabelle 4-268: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) ... 757

Tabelle 4-269: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) ... 759

Tabelle 4-270: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) ... 760

Tabelle 4 -271 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (FAS) ... 762

Tabelle 4-272: Ergebnisse der Subgruppentests je Endpunkt für die Studie VX21-121-105 (FAS (Teil B, Kohorte 1)) ... 767

Tabelle 4-273: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1)) ... 777

Tabelle 4-274: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1)) ... 780

Tabelle 4-275: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1)) ... 781

Tabelle 4-276: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1)) ... 782

Tabelle 4-277: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild

(Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1)) 784

Tabelle 4-278: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1)) 785

Tabelle 4-279: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)) 787

Tabelle 4-280 Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)) 788

Tabelle 4-281: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX20-121-102 und VX20-121-103 795

Tabelle 4-282: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt für den ein Zusatznutzen beansprucht wird aus weiteren Untersuchungen – VX20-121-104, Teil A 806

Tabelle 4-283: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1 825

Tabelle 4-284: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 852

Tabelle 4-285 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-121-102 913

Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-121-103 925

Tabelle 4-287 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-121-102 938

Tabelle 4-288 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-121-103 943

Tabelle 4-289 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-121-104 948

Tabelle 4-290 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX21-121-105 952

Tabelle 4-291 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX22-121-106 956

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Überleben von gesunden Menschen ohne CF-verursachende Mutation im Vergleich zu Trägern der F508del-Mutation in der Allgemeinbevölkerung, basierend auf der Copenhagen General Population Study (39). 151

Abbildung 4-2: Mortalität in Abhängigkeit vom Schweißchloridwert zu Baseline (36). 152

Abbildung 4-3: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der absoluten mittleren Veränderung der Punktzahl des CFQ-R in der Domäne Atmungssystem (27). 153

Abbildung 4-4: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der jährlichen Rate pulmonaler Exazerbationen (27). 153

Abbildung 4-5: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der absoluten mittleren Veränderung Lungenfunktion (130). 154

Abbildung 4-6: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der absoluten mittleren Veränderung des BMI-z-Scores (130). 154

Abbildung 4-7: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der absoluten mittleren Veränderung der Punktzahl des CFQ-R in der Domäne Atmungssystem (130). 155

Abbildung 4-8: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der jährlichen Rate pulmonaler Exazerbationen (130). 155

Abbildung 4-9: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der jährlichen Rate an i.v Antibiosen 157

Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 245

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 247

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 249

Abbildung 4-14 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.6.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 257

Abbildung 4-15 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.7.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 259

Abbildung 4-16 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 261

Abbildung 4-17: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 303

Abbildung 4-18: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 303

Abbildung 4-19: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 306

Abbildung 4-20: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 307

Abbildung 4-21: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 307

Abbildung 4-22: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) 308

Abbildung 4-23: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 310

Abbildung 4-24: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 311

Abbildung 4-25: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 314

Abbildung 4-26: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 314

Abbildung 4-27: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 315

Abbildung 4-28: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) 316

Abbildung 4-29: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 335

Abbildung 4-30: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 335

Abbildung 4-31: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 336

Abbildung 4-32: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 337

Abbildung 4-33: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 338

Abbildung 4-34: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 338

Abbildung 4-35: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 339

Abbildung 4-36: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 340

Abbildung 4-37: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 341

Abbildung 4-38: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 341

Abbildung 4-39: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version)

aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 342

Abbildung 4-40: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 343

Abbildung 4-41: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 344

Abbildung 4-42: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 344

Abbildung 4-43: Absolute Veränderung der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 345

Abbildung 4-44: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 346

Abbildung 4-45: Absolute Veränderung der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102) Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204) 347

Abbildung 4-46: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 357

Abbildung 4-47: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 357

Abbildung 4-48: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 358

Abbildung 4-49: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 359

Abbildung 4-50: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 360

Abbildung 4-51: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 360

Abbildung 4-52: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 361

Abbildung 4-53: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 362

Abbildung 4-54: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 363

Abbildung 4-55: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 364

Abbildung 4-56: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 364

Abbildung 4-57: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)..... 365

Abbildung 4-58: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 365

Abbildung 4-59: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 366

Abbildung 4-60: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version)

aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 366

Abbildung 4-61: Absolute Veränderung der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 367

Abbildung 4-62: Absolute Veränderung der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103) Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205) 367

Abbildung 4-63: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) 467

Abbildung 4-64: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) 468

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.14.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 528

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.15.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 529

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.16.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 530

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 2.2.1.14.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 534

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation (F/MF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 1.2.1.15.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 536

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation (non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 2.2.1.15.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 536

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation (F/MF) – weitere Untersuchungen mit

dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 1.2.1.16.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 538

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation (non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 2.2.1.16.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)..... 538

Abbildung 4-73: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 631

Abbildung 4-74: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 631

Abbildung 4-75: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 634

Abbildung 4-76: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 634

Abbildung 4-77: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 635

Abbildung 4-78: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 635

Abbildung 4-79: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere

Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 637

Abbildung 4-80: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 638

Abbildung 4-81: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 641

Abbildung 4-82: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 641

Abbildung 4-83: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 642

Abbildung 4-84: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 649

Abbildung 4-85: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 650

Abbildung 4-86: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 652

Abbildung 4-87: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 653

Abbildung 4-88: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-

Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 654

Abbildung 4-89: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 667

Abbildung 4-90: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 667

Abbildung 4-91: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 668

Abbildung 4-92: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 668

Abbildung 4-93: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 669

Abbildung 4-94: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 669

Abbildung 4-95: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 670

Abbildung 4-96: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 670

Abbildung 4-97: Absolute Veränderung der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 671

Abbildung 4-98: Absolute Veränderung der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 671

Abbildung 4-99: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 672

Abbildung 4-100: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 672

Abbildung 4-101: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 673

Abbildung 4-102: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)..... 673

Abbildung 4-103: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil

A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 674

Abbildung 4-104: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 674

Abbildung 4-105: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 677

Abbildung 4-106: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 678

Abbildung 4-107: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 685

Abbildung 4-108: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 685

Abbildung 4-109: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 686

Abbildung 4-110: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 687

Abbildung 4-111: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 688

Abbildung 4-112: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 688

Abbildung 4-113: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 689

Abbildung 4-114: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 690

Abbildung 4-115: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 691

Abbildung 4-116: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 691

Abbildung 4-117: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 692

Abbildung 4-118: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 693

Abbildung 4-119: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 693

Abbildung 4-120: Absolute Veränderung der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105) Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69) 694

Abbildung 4-121: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 708

Abbildung 4-122: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 709

Abbildung 4-123: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 709

Abbildung 4-124: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 710

Abbildung 4-125: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 710

Abbildung 4-126: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 711

Abbildung 4-127: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 711

Abbildung 4-128: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 712

Abbildung 4-129: Absolute Veränderung der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 712

Abbildung 4-130: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 713

Abbildung 4-131: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 714

Abbildung 4-132: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 714

Abbildung 4-133: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 715

Abbildung 4-134: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239) 716

Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Wirksamkeit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.7.3a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 721

Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Wirksamkeit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 722

Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Nebenwirkungen des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.7.3a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 722

Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Nebenwirkungen des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 723

Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Gesamtzufriedenheit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.7.3a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 723

Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Gesamtzufriedenheit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 724

Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.7.3a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 727

Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A)) Quelle: Abbildung 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238) 727

Abbildung 4-135: Flow-Chart der Studie VX20-121-102 924

Abbildung 4-136: Flow-Chart der Studie VX20-121-103 936

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Adverse Event of Special Interest
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMWF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AST	Aspartataminotransferase
ASV-RL	Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung §116b SGB V
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATS	American Thoracic Society
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK	Kreatinkinase
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

Abkürzung	Bedeutung
CTIS	Clinical Trials Information System
CTR	Clinical Trials Register
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
D-IVA	Deutivacaftor
D-IVA/TEZ/VNZ	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ELX	Elexacaftor
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FAS	Full Analysis Set
FC	Fäkales Calprotectin
F/G	Genotyp, der heterozygot für die F508del-Mutation ist und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweist
F/MF	Genotyp, der heterozygot für die F508del-Mutation ist und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweist
F/RF	Genotyp, der heterozygot für die F508del-Mutation ist und auf dem zweiten Allel eine Restfunktionsmutation aufweist
F508del	Mutation im CFTR-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
FEV_1	Forciertes Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second)

Abkürzung	Bedeutung
FEV_1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (percent predicted forced expiratory volume in 1 second)
FRT	Fisher Rat Thyroid cells
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLI	Global Lung Initiative
GLM	Generalisiertes Lineares Modell
GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IVA	Ivacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor
kg	Kilogramm
kg/m^2	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
LS	Least Squares
MBW	Multiple-Breath Washout
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Minimalfunktion (Minimal Function)

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
mmol/L	Millimol pro Liter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PD	Pharmakodynamik
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PEP	Positive Expiratory Pressure
PEx	Pulmonale Exazerbation
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
q12h	Alle 12 Stunden
qd	Einmal täglich (Quaque Die)
R117H	Mutation im CFTR-Gen, bei der die Aminosäure Arginin (R) an Position 117 durch Histidin (H) ersetzt wurde
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
Resp.	Respiratory
RF	Restfunktion (Residual Function)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
S2k-Leitlinie	Strukturierte Konsens-Leitlinie der Stufe 2
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

Abkürzung	Bedeutung
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TE-Periode	Treatment Emergent Period
TEZ	Tezacaftor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze der Norm (Upper Limit of Normal
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VNZ	Vanzacaftor
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Das Arzneimittel Alyftrek® ist eine Fixkombination der Wirkstoffe Deutivacaftor, Tezacaftor, und Vanzacaftor (1). Das im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (1). Bei der Tripel-Kombinationstherapie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung für seltene Leiden (Orphan Drug), entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2, 3), welches die Umsatzschwelle in Höhe von 30 Millionen Euro gemäß § 35a, Absatz 1, Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V überschritten hat. Die vorliegende Nutzenbewertung hat daher das Ziel, den Zusatznutzen der Tripel-Kombinationstherapie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) abzuleiten.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden im hier vorliegenden Dossier zum einen die randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 für CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren herangezogen. Zum anderen werden aus der 2-teiligen (Teil A und Teil B), einarmigen und offenen Phase-III-Multikohorten-Studie VX21-121-105 für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren die Daten aus Teil B, Kohorte 1 für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren herangezogen.

Ergänzend werden die Daten aus Teil A der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104, welche die Patientinnen und Patienten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 einschloss, sowie aus Teil A, Kohorte 1 der offenen Verlängerungsstudie VX22-121-106, welche die Teilnehmenden aus Teil B, Kohorte 1 der Studie VX21-121-105 einschloss, dargestellt.

Die Darstellung erfolgt jeweils anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor entspricht der in der Zulassung definierten Population:

Alyftrek-Tabletten werden angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (1).

Intervention

Bei der für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren zugelassenen Intervention Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor handelt es sich um eine orale Therapie mit einer gewichtsabhängigen Dosierung (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Dosierungsempfehlungen für D-IVA/TEZ/VNZ

Alter	**Körpergewicht**	**Tägliche Dosis (einmal täglich)**
≥ 6 Jahre	< 40 kg	Drei Tabletten mit 50 mg Deutivacaftor / 20 mg Tezacaftor / 4 mg Vanzacaftor
	≥ 40 kg	Zwei Tabletten mit 125 mg Deutivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 10 mg Vanzacaftor

Jede Dosis sollte als Ganzes einmal täglich ungefähr zur gleichen Zeit und mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (1).

Vergleichstherapie

Als zVT für Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wird auf Grundlage des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 09.04.2026 (4) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Kombination mit Ivacaftor (im Folgenden IVA/TEZ/ELX) herangezogen.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle (im Rahmen der Sicherheit erhoben)

Morbidität

- Pulmonale Exazerbationen (PEx)
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation

- Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
- Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
- Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
- Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung (nur in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103)
- Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung (nur in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103)
- Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105)
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105)
- Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105(Teil B, Kohorte 1))

- Lungenfunktion
  - Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)
  - Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ (nur in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
- Schweißchloridkonzentration
  - Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L

- Wachstumsparameter und Ernährungszustand
    - Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline
    - Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline
    - Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline
    - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores gegenüber Baseline (nur in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
    - Absolute Veränderung der Körpergröße gegenüber Baseline (nur in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
    - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline (nur in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
- Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) (In den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) wurde die CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren, die CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer verwendet. In der Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde die Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren sowie die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer genutzt. In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde die CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, für Kinder von 12 und 13 Jahren, für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer verwendet)
    - Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen
        - Atmungssystem
        - Gewichtsprobleme
        - Gastrointestinale Symptome

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) (In den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) wurde die CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren, die CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und die CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer verwendet. In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde die Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren sowie die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer genutzt. In der Verlängerungsstudie

VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde die CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, für Kinder von 12 und 13 Jahren, für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer verwendet)

- Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen
  - Körperbild
  - Essstörungen
  - Gefühlslage
  - Subjektive Gesundheitseinschätzung
  - Körperliches Wohlbefinden
  - Therapiebelastung
  - Vitalität
  - Rollenfunktion (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
  - Soziale Einschränkungen
  - Schulaktivitäten

- Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A))
  - Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen
    - Wirksamkeit
    - Nebenwirkungen
    - Anwenderfreundlichkeit
    - Gesamtzufriedenheit

Sicherheit/ Verträglichkeit

- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE nach SOC und PT:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE) nach SOC und PT

Datenquellen

Das Anwendungsgebiet für D-IVA/TEZ/VNZ umfasst Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (1).

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der randomisierten kontrollierten Studien VX20-121-102 und VX20-121-103. In diesen Studien waren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (Studie VX20-121-102, F/MF-Mutationsgruppe) sowie Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen exklusive F/MF-Genotyp (Studie VX20-121-103, non-(F/MF)-Mutationsgruppe) (5). Die Behandlungsdauer der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 belief sich jeweils auf 52 Wochen.

Ergänzend werden die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine dreiteilige (Teil A, Teil B, Teil C), multizentrische, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren.

Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung der Evidenz für D-IVA/TEZ/VNZ aus den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit denselben Mutationen sowie die Übertragung des Zusatznutzens aus der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten.

Ergänzt werden die Nachweise der Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) durch die Ergebnisse der einarmigen, zweiteiligen (Teil A und Teil B), multizentrischen offenen Phase-III-Studie VX21-121-105, in der in Teil B, Kohorte 1 die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation im CFTR-Gen über 24 Wochen untersucht wurde.

Zur Darstellung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wird zusätzlich Teil A der zweiteiligen (Teil A und Teil B), multizentrischen, offenen Phase-III-Multikohorten-Verlängerungsstudie VX22-121-106 herangezogen. Entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 werden auch hier ausschließlich die Daten der Kohorte 1 berücksichtigt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wird nach Studien gesucht, die die Kriterien erfüllen, die in den nachfolgenden Tabellen definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabellen erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen oder Patientinnen und Patienten unter 6 Jahren oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und <40 kg: • einmal täglich drei Tabletten der Fixkombination Tezacaftor 20 mg/ Deutivacaftor 50 mg/ Vanzacaftor 4 mg	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
	Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und ≥ 40 kg: • einmal täglich zwei Tabletten der Fixkombination Tezacaftor 50 mg/ Deutivacaftor 125 mg/ Vanzacaftor 10 mg			
Vergleichs-therapie	Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und <30 kg: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und ≥30 kg: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	E3	Andere Vergleichstherapien	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer	E6	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer	A6

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikations-typ	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Da die identifizierten RCT VX20-121-102 und VX20-121-103 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren einschloss und für Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren keine RCT identifiziert wurde, wurde eine Recherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit Kindern zwischen 6 und 11 Jahren durchgeführt, um das Anwendungsgebiet vollständig abzudecken.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6–11 Jahren)

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Population	Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen. oder Patientinnen und Patienten mit einem Alter von <6 oder >11 Jahren oder Personen ohne CF	A1

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Intervention	Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und <40 kg: • einmal täglich drei Tabletten der Fixkombination Tezacaftor 20 mg/ Deutivacaftor 50 mg/ Vanzacaftor 4 mg Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und ≥ 40 kg: • einmal täglich zwei Tabletten der Fixkombination Tezacaftor 50 mg/ Deutivacaftor 125 mg/ Vanzacaftor 10 mg	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Klinische Studien	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, Phase I-Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer	E6	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikations-typ	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8

a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Da bei der Recherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel die Studie VX21-121-105 sowie deren Verlängerungsstudie VX22-121-106 identifiziert wurde, wurde auch eine Recherche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor jeglichen Evidenzgrads mit Kindern zwischen 6 und 11 Jahren durchgeführt.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6–11 Jahren)

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen oder Patientinnen und Patienten mit einem Alter von <6 oder >11 Jahren oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und <30 kg: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und ≥30 kg: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Klinische Studien	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, Phase I-Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer	E6	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikations-typ	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Studienqualität

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse zweier RCT von hoher Qualität (VX20-121-102 und VX20-121-103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien weisen insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglichen für Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, den direkten Vergleich zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und der zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Bei Vorliegen von positiven Ergebnissen in einer RCT können **Hinweise** für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

In der Studie VX20-121-102 wurden Patientinnen und Patienten untersucht, die heterozygot für F508del sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe). Bei diesen Patientinnen und Patienten, insbesondere bei Vorliegen einer Klasse-I-Mutation ohne CFTR-Proteinproduktion, kann D-IVA/TEZ/VNZ nur das CFTR-Protein aus dem einzelnen F508del-Allel modulieren. Der Nachweis der Wirksamkeit in dieser Population zeigt daher, dass eine einzige ansprechende Mutation ausreicht, um einen klinischen Nutzen zu erzielen, unabhängig von der zweiten CFTR-Mutation. Zudem weisen Patientinnen und Patienten mit CF und diesem Genotyp unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX eine geringere CFTR-Funktion als die Patientinnen und Patienten in Studie VX20-121-103 mit generell zwei CFTR-Protein produzierenden und somit modulierbaren Mutationen auf, gemessen anhand einer höheren Schweißchloridkonzentration zu Studienbeginn. Die F/MF-Mutationsgruppe stellt somit die Patientenpopulation dar, bei der die größte Verbesserung der CFTR-Funktion durch D-IVA/TEZ/VNZ zu erwarten ist (6). Dies spiegelt sich auch in dem im Vergleich zu Studie VX20-121-103 geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten wider, die zu Baseline (unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX) eine CFTR-Funktion im Normalbereich erreichten (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) (5).

Die Studie VX20-121-103 untersuchte Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (exklusive F/MF-Genotyp), die entweder homozygot für die F508del-Mutation oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (non-(F/MF)-Mutationsgruppe). Patientinnen und Patienten, die mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX-ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurden eingeschlossen, um die Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ auch in dieser Population nachzuweisen. Diese Patientinnen und Patienten weisen unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX höhere CFTR-Funktionswerte gemessen anhand einer niedrigeren Schweißchloridkonzentration auf als Patientinnen und Patienten mit einem F/MF-Genotyp. Vor diesem Hintergrund sind bei den Teilnehmenden der Studie VX20-121-103 unter D-IVA/TEZ/VNZ geringere zusätzliche Verbesserungen der CFTR-Funktion zu erwarten als in Studie VX20-121-102 (6). Dies spiegelt sich auch in dem im Vergleich zu Studie VX20-121-102 höheren Anteil an Patientinnen und Patienten wider, die bereits zu Baseline (unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX) eine CFTR-Funktion im Normalbereich erreichten (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) (5).

Ergänzend werden die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine dreiteilige (Teil A, Teil B, Teil C), multizentrische, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) aufweisen. Die Studie VX20-121-104 ist aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch wird sie ergänzend als unterstützende Evidenz

herangezogen, da sie wertvolle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten liefert und sowohl den unmittelbaren Behandlungseffekt nach der Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ als auch die Wirksamkeit im längerfristigen Verlauf abbildet und damit insgesamt zu einer aussagekräftigen Bewertung beiträgt. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX aufgrund der Verblindung und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT in den beiden Hauptstudien nicht untersucht werden konnte. Die Studie VX20-121-104 erlaubt die Untersuchung dieses Effekts.

Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung der Evidenz für D-IVA/TEZ/VNZ aus den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit denselben Mutationen. Zudem erfolgt die Übertragung des Zusatznutzens aus der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten.

Ergänzt werden die Nachweise der Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) durch die Ergebnisse der Studie VX21-121-105. Dabei handelt es sich um eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und Patienten von 1 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation im CFTR-Gen. Teil A (Kohorte 1) untersuchte die Sicherheit und Pharmakokinetik von D-IVA/TEZ/VNZ über eine Behandlungsdauer von 22 Tagen und wird im vorliegenden Nutzendossier nicht dargestellt. Aus Teil B liegen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ über 24 Wochen vor, welche ergänzend im Nutzendossier dargestellt wurden. Die Teile A und B umfassen insgesamt drei Kohorten, die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren (Kohorte 2) und im Alter von 1 bis <2 Jahren (Kohorte 3) einschließen. Da nur Kohorte 1 im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt, wurden nur die Daten der Kohorte 1 dargestellt. Die Studie VX21-121-105 ist aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch wird die Studie ergänzend als unterstützende Evidenz dargestellt, da sie wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen liefert und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beiträgt.

Zur Darstellung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ in dieser Population wird zusätzlich Teil A der zweiteiligen (Teil A und Teil B), multizentrischen, offenen Phase-III-Multikohorten-Verlängerungsstudie VX22-121-106 herangezogen. Entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 werden auch hier ausschließlich die Daten der Kohorte 1 (Teil A) berücksichtigt. Aufgrund des Studiendesigns ist auch die Studie VX22-121-106 mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Dennoch wird sie ergänzend als unterstützende Evidenz herangezogen, da sie wertvolle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren im längerfristigen Verlauf liefert und die Nachhaltigkeit der beobachteten Therapieeffekte über 24 Wochen hinaus bestätigt.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Endpunkte umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit.

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ herangezogen werden, sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Evidenzstufe

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren beruht auf den Zulassungsstudien VX20-121-102 und VX20-121-103. Mit diesen RCT liegen zwei Studien mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib).

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren beruht auf der Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf diese jüngere Patientenpopulation (Evidenztransfer). Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt sind, beruht auf der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie VX20-121-103 (Evidenztransfer). Die Evidenzstufe wird daher ebenfalls als hoch angesehen.

Als unterstützende Evidenz werden zudem die Studien VX20-121-104 (Teil A), VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) dargestellt, welche mangels Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad aufweisen (Evidenzstufe IV) aber durch das offene Studiendesign und/oder die jüngere Population ein umfassenderes Verständnis von D-IVA/TEZ/VNZ bieten.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Studien anhand der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet. Eine Ergebnisübersicht der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 ist in Tabelle 4-5 dargestellt. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sind in Tabelle 4-6 daregstellt.

Tabelle 4-5: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX20-121-102 und VX20-121-103

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle bis Woche 52	Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 52	RR = 0,8711 95%-KI = [0,6366; 1,1920] p-Wert = 0,3885	RR = 1,0421 95%-KI = [0,7576; 1,4335]; p-Wert = 0,7997	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bis Woche 52	RR = 0,5004 95%-KI = [0,2216; 1,1301] p-Wert = 0,0958	RR = 1,4298 95%-KI = [0,6225; 3,2840] p-Wert = 0,3994	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bis Woche 52	RR = 0,4038 95%-KI = [0,2005; 0,8133] p-Wert = 0,0111	RR = 1,0957 95%-KI = [0,5714; 2,1011] p-Wert = 0,7833	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bis Woche 52	RR = 0,4038 95%-KI = [0,2005; 0,8133] p-Wert = 0,0111	RR = 1,0957 95%-KI = [0,5714; 2,1011)] p-Wert = 0,7833	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung bis Woche 52	RR = 0,2973 95%-KI = [0,0833; 1,0609] p-Wert = 0,0616	RR = 0,7244 95%-KI = [0,2550; 2,0582] p-Wert = 0,5451	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotika-Behandlung bis Woche 52	Es sind während der Studienzeiträume keine pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung, aber nicht zu einer i.v. Antibiotika-Behandlung führten, aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,8413 95%-KI = [0,5777; 1,2253] p-Wert = 0,3677	HR = 1,0762 95%-KI = [0,7494; 1,5456] p-Wert = 0,6909	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,4863 95%-KI = [0,2098; 1,1271] p-Wert = 0,0928	HR = 1,4491 95%-KI = [0,6189; 3,3927] p-Wert = 0,3927	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,3854 95%-KI = [0,1857; 0,7997] p-Wert = 0,0105	HR = 1,1021 95%-KI = [0,5609; 2,1653] p-Wert = 0,7779	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52	RR = 0,8392 95%-KI = [0,6284; 1,1207] p-Wert = 0,2349	RR = 0,8788 95%-KI = [0,6779; 1,1393] p-Wert = 0,3295	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2) bis Woche 52	RR = 0,8786 95%-KI [0,6422; 1,2019] p-Wert = 0,4181	RR = 0,8014 95%-KI = [0,6016; 1,0674] p-Wert = 0,1300	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5) bis Woche 52	RR = 0,5726 95%-KI = [0,1953; 1,6783] p-Wert = 0,3095	RR = 1,6536 95%-KI = [0,6960; 3,9288] p-Wert = 0,2546	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52	RR = 0,4929 95%-KI = [0,2470; 0,9838] p-Wert = 0,0448	RR = 1,5264 95%-KI = [0,7491; 3,1104] p-Wert = 0,2442	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Lungenfunktion (FEV_1%)			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,12 95%-KI = [-0,76; 1,00] p-Wert = 0,7918 Hedges‘ g = 0,03 Hedges‘ 95%-KI = [-0,17; 0,23] Hedges‘ p-Wert = 0,7917	Δ LS MW = 0,31 95%-KI = [-0,36; 0,99] p-Wert = 0,3597 Hedges‘ g = 0,08 Hedges‘ 95%-KI = [-0,09; 0,25] Hedges‘ p-Wert = 0,3597	Zusatznutzen nicht belegt
Schweißchloridkonzentration			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = -8,03 95%-KI = [-9,91; -6,14] p-Wert <0,0001 Hedges‘ g = -0,86 Hedges‘ 95%-KI = [-1,06; -0,65] Hedges‘ p-Wert <0,0001	Δ LS MW = -2,77 95%-KI = [-4,55, -0,98]; p-Wert = 0,0024 Hedges‘ g =-0,26 Hedges’ 95%-KI = [-0,43, -0,09]; Hedges’ p-Wert = 0,0025	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 52	RR = 1,1540 95%-KI = [1,0012; 1,3301] p-Wert = 0,0481	RR = 0,9685 95%-KI = [0,8964, 1,0465] p-Wert = 0,4182	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 52	RR = 1,9597 95%-KI = [1,3197; 2,9101] p-Wert = 0,0009	RR = 1,1124 95%-KI = [0,9223; 1,3416] p-Wert = 0,2654	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Wachstumsparameter und Ernährungszustand			
Absolute Veränderung des BMI zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,22 95%-KI = [-0,05; 0,49] p-Wert = 0,1070 Hedges‘ g = 0,17 Hedges‘ 95%-KI = [-0,04; 0,37] Hedges‘ p-Wert = 0,1076	Δ LS MW = 0,16 95%-KI = [-0,05; 0,36] p-Wert = 0,1442 Hedges‘ g = 0,13 Hedges‘ 95%-KI = [-0,04; 0,30] Hedges‘ p-Wert = 0,1447	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,34 95%-KI = [0,07; 0,61] p-Wert = 0,0156 Hedges‘ g = 0,64 Hedges‘ 95%-KI = [0,11; 1,17] Hedges‘ p-Wert = 0,0181	Δ LS MW = 0,24 95%-KI = [0,06; 0,42] p-Wert = 0,0109 Hedges‘ g = 0,59 Hedges‘ 95%-KI = [0,13; 1,05] Hedges‘ p-Wert = 0,0125	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-0,29; 1,29] p-Wert = 0,2125 Hedges‘ g = 0,13 Hedges‘ 95%-KI = [-0,08; 0,34] Hedges‘ p-Wert = 0,2130	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-0,12; 1,12] p-Wert = 0,1140 Hedges‘ g = 0,14 Hedges‘ 95%-KI = [-0,03; 0,31] Hedges‘ p-Wert = 0,1145	Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version[a])	Δ LS MW = 2,40 95%-KI = [-0,28; 5,08] p-Wert = 0,0788 Hedges‘ g = 0,18 Hedges‘ 95%-KI = [-0,02; 0,38]	Δ LS MW = 0,66 95%-KI = [-1,40; 2,71] p-Wert = 0,5303 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,12; 0,22]	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
	Hedges‘ p-Wert = 0,0793	Hedges‘ p-Wert = 0,5302	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene[a])	Δ LS MW = 0,96 95%-KI = [-3,27; 5,18] p-Wert = 0,6569 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges‘ p-Wert = 0,6569	Δ LS MW = 3,16 95%-KI = [-0,02; 6,34] p-Wert = 0,0517 Hedges‘ g = 0,17 Hedges‘ 95%-KI = [0,00; 0,35] Hedges‘ p-Wert = 0,0520	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,01 95%-KI = [-2,50; 2,52] p-Wert = 0,9923 Hedges‘ g = 0,00 Hedges‘ 95%-KI = [-0,20; 0,20] Hedges‘ p-Wert = 0,9923	Δ LS MW = -0,96 95%-KI = [-3,15; 1,24] p-Wert = 0,3939 Hedges‘ g = -0,07 Hedges‘ 95%-KI = [-0,24; 0,10] Hedges‘ p-Wert = 0,3938	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 1,53 95%-KI = [-0,90; 3,95] p-Wert = 0,2166 Hedges‘ g = 0,13 Hedges‘ 95%-KI = [-0,07; 0,33] Hedges‘ p-Wert = 0,2169	Δ LS MW = -1,49 95%-KI = [-3,70; 0,72] p-Wert = 0,1848 Hedges‘ g = -0,11 Hedges‘ 95%-KI = [-0,28; 0,05] Hedges‘ p-Wert = 0,1849	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-1,34; 2,33] p-Wert = 0,5938 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,15; 0,26] Hedges‘ p-Wert = 0,5937	Δ LS MW = -1,39 95%-KI = [-3,02; 0,24] p-Wert = 0,0943 Hedges‘ g = -0,14 Hedges‘ 95%-KI = [-0,31; 0,02] Hedges‘ p-Wert = 0,0946	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,51 95%-KI = [-1,75; 2,77] p-Wert = 0,6576 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges‘ p-Wert = 0,6575	Δ LS MW = -0,61 95%-KI = [-2,45; 1,24] p-Wert = 0,5186 Hedges‘ g = -0,06 Hedges‘ 95%-KI = [-0,22; 0,11] Hedges‘ p-Wert = 0,5185	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 0,28 95%-KI = [-2,04; 2,60] p-Wert = 0,8139 Hedges‘ g = 0,02 Hedges‘ 95%-KI = [-0,18; 0,23] Hedges‘ p-Wert = 0,8138	Δ LS MW = -0,87 95%-KI = [-3,07; 1,34] p-Wert = 0,4393 Hedges‘ g = -0,07 Hedges‘ 95%-KI = [-0,24; 0,11] Hedges‘ p-Wert = 0,4392	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 1,41 95%-KI = [-0,77; 3,58] p-Wert = 0,2044 Hedges‘ g = 0,13 Hedges‘ 95%-KI = [-0,07; 0,33] Hedges‘ p-Wert = 0,2047	Δ LS MW = -0,44 95%-KI = [-2,47; 1,58] p-Wert = 0,6659 Hedges‘ g = -0,04 Hedges‘ 95%-KI = [-0,21; 0,13] Hedges‘ p-Wert = 0,6658	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,58 95%-KI = [-2,02; 3,18] p-Wert = 0,6636 Hedges‘ g = 0,04 Hedges‘ 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges‘ p-Wert = 0,6635	Δ LS MW = 0,45 95%-KI = [-1,71; 2,61] p-Wert = 0,6799 Hedges‘ g = 0,04 Hedges‘ 95%-KI = [-0,13; 0,20] Hedges‘ p-Wert = 0,6797	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 0,42 95%-KI = [-2,37; 3,21] p-Wert = 0,7681 Hedges‘ g = 0,03 Hedges‘ 95%-KI = [-0,17; 0,24] Hedges‘ p-Wert = 0,7680	Δ LS MW = 1,51 95%-KI = [-0,75; 3,77] p-Wert = 0,1897 Hedges‘ g = 0,12 Hedges‘ 95%-KI = [-0,06; 0,29] Hedges‘ p-Wert = 0,1898	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 2,06 95%-KI = [-0,37; 4,48] p-Wert = 0,0959 Hedges‘ g = 0,17 Hedges‘ 95%-KI = [-0,03; 0,38] Hedges‘ p-Wert = 0,0964	Δ LS MW = 0,59 95%-KI = [-1,45; 2,63] p-Wert = 0,5719 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,12; 0,22] Hedges‘ p-Wert = 0,5718	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = -0,24 95%-KI = [-2,63; 2,16] p-Wert = 0,8454 Hedges‘ g = -0,02 Hedges‘ 95%-KI = [-0,22; 0,18] Hedges‘ p-Wert = 0,8453	Δ LS MW = 0,32 95%-KI = [-1,69; 2,32] p-Wert = 0,7569 Hedges‘ g = 0,03 Hedges‘ 95%-KI = [-0,14; 0,20] Hedges‘ p-Wert = 0,7567	Zusatznutzen nicht belegt
Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication			
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Wirksamkeit	Δ LS MW = 5,25 95%-KI = [-9,29; 19,80] p-Wert = 0,4709 Hedges‘ g = 0,20 Hedges‘ 95%-KI = [-0,36; 0,77] Hedges‘ p-Wert = 0,4708	Δ LS MW = -1,89 95%-KI = [-12,50; 8,71] p-Wert = 0,7223 Hedges‘ g = -0,09 Hedges‘ 95%-KI = [-0,57; 0,40] Hedges‘ p-Wert = 0,7198	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Nebenwirkungen	Δ LS MW = -1,64 95%-KI = [-7,56; 4,29] p-Wert = 0,5813 Hedges‘ g = -0,16 Hedges‘ 95%-KI = [-0,73; 0,41] Hedges‘ p-Wert = 0,5804	Δ LS MW = 6,10 95%-KI = [-1,11; 13,31] p-Wert = 0,0959 Hedges‘ g = 0,41 Hedges‘ 95%-KI = [-0,08; 0,90] Hedges‘ p-Wert = 0,0959	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Anwenderfreundlichkeit	Δ LS MW = 0,37 95%-KI = [-9,47; 10,21] p-Wert = 0,9393 Hedges‘ g = 0,02 Hedges‘ 95%-KI = [-0,54; 0,59] Hedges‘ p-Wert = 0,9391	Δ LS MW = -2,06 95%-KI = [-10,41; 6,30] p-Wert = 0,6240 Hedges‘ g = -0,12 Hedges‘ 95%-KI = [-0,61; 0,37] Hedges‘ p-Wert = 0,6211	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gesamtzufriedenheit	Δ LS MW = -4,55 95%-KI = [-13,38; 4,27] p-Wert = 0,3044 Hedges‘ g = -0,29 Hedges‘ 95%-KI = [-0,86; 0,27] Hedges‘ p-Wert = 0,3055	Δ LS MW = -0,63 95%-KI = [-9,08; 7,82] p-Wert = 0,8823 Hedges‘ g = -0,04 Hedges‘ 95%-KI = [-0,52; 0,45] Hedges‘ p-Wert = 0,8812	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE über 52 Wochen	RR = 0,9874 95%-KI = [0,9394; 1,0379] p-Wert = 0,6195	RR = 1,0289 95%-KI = [0,9914; 1,0678] p-Wert = 0,1327	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE über 52 Wochen	RR = 0,9838 95%-KI = [0,5593; 1,7304] p-Wert = 0,9547	RR = 0,7092 95%-KI = [0,4274; 1,1770] p-Wert = 0,1838	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden über 52 Wochen (Grad 1 bis Grad 5)			
Grad 1 (mild)	RR = 1,0581 95%-KI = [0,8241; 1,3586] p-Wert = 0,6579	RR = 1,1777 95%-KI = [0,9342; 1,4846] p-Wert = 0,1664	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 2 (moderat)	RR = 0,8892 95%-KI = [0,7232; 1,0932] p-Wert = 0,2651	RR = 0,9777 95%-KI = [0,8363; 1,1431] p-Wert = 0,7773	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Grad 3 (schwer)	RR = 1,3251 95%-KI = [0,6779; 2,5901] p-Wert = 0,4104	RR = 0,8722 95%-KI = [0,5185; 1,4672] p-Wert = 0,6064	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	NA	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 5 (Tod)	Es sind keine UE mit dem Schweregrad 5 während des Studienzeitraums aufgetreten		Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)	RR = 1,3251 95%-KI = [0,6779; 2,5901] p-Wert = 0,4104	RR = 0,8422 95%-KI = [0,5030; 1,4101] p-Wert = 0,5136	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	RR = 0,4580 95%-KI = [0,1434; 1,4630] p-Wert = 0,1876	RR = 1,5829 95%-KI = [0,6963; 3,5985] p-Wert = 0,2730	Zusatznutzen nicht belegt
UE nach SOC und PT über 52 Wochen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT über 52 Wochen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Grippe	RR = 1,9582 95%-KI = [0,9342; 4,1045] p-Wert = 0,0751	RR = 2,0988 95%-KI = [1,1820; 3,7268] p-Wert = 0,0114	Zusatznutzen nicht belegt[b]
Sinusitis	RR = 1,0306 95%-KI = [0,4386; 2,4214] p-Wert = 0,9448	RR = 0,3522 95%-KI = [0,1680; 0,7384] p-Wert = 0,0057	Zusatznutzen nicht belegt[c]

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Sinus Sekretstauung	RR = 2,8857 95%-KI = [1,0594; 7,8601] p-Wert = 0,0382	RR = 1,8317 95%-KI = [0,8605; 3,8990] p-Wert = 0,1164	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag	RR = 1,3741 95%-KI = [0,5923; 3,1882] p-Wert = 0,4592	RR = 1,9569 95%-KI = [1,0217; 3,7481] p-Wert = 0,0429	Zusatznutzen nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen			
Gesamte SOC	RR = 0,5759 95%-KI = [0,3404; 0,9744] p-Wert = 0,0397	RR = 1,1589 95%-KI = [0,7640; 1,7579] p-Wert = 0,4877	Zusatznutzen nicht belegt
Angst	-	RR = 2,7136 95%-KI = [1,0773; 6,8356] p-Wert = 0,0342	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamte SOC	RR = 0,3221 95%-KI = [0,1203; 0,8622] p-Wert = 0,0241	RR = 0,6784 95%-KI = [0,3100; 1,4847] p-Wert = 0,3316	Zusatznutzen nicht belegt[d]
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT über 52 Wochen	Es sind während der Studienzeiträume keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT über 52 Wochen	Es sind während der Studienzeiträume keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		Zusatznutzen nicht belegt
a: Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für Jugendliche bzw. Erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre)			

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
vorlagen, wurden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. b:Dieser Effekt in dem PT Grippe wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da die übergeordnete SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie VX20-121-103 unauffällig war und es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Grippe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gibt. Daher wird der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. c: Dieser Effekt in dem PT Sinusitis wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Sinusitis unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt. d: Dieser Effekt in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege könnte eine zufällige Beobachtung sein, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine offensichtliche medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt bzw. dies nicht in vorangegangenen Nutzenbewertungen für IVA/TEZ/ELX beobachtet worden ist. NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 4-6: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt für den ein Zusatznutzen beansprucht wird aus weiteren Untersuchungen – VX20-121-104, Teil A

Endpunkt	**Behandlungseffekt**				**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)		**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)**		
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens					
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R zu Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)	n = 145 LS-MW = 6,5 95%-KI = [3,7; 9,4]	n = 149 LS-MW = 5,4 95% -KI = [2,6; 8,3]	n = 213 LS-MW = 7,0 95% -KI = [4,7; 9,4]	n = 205 LS-MW = 6,8 95% -KI = [4,4; 9,1]	**Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication					
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domäne Anwenderfreundlichkeit	n = 21 LS-MW = 6,5 95%-KI = [-1,3; 14,3]	n = 21 LS-MW = 6,9 95%-KI = [-1,0; 14,8]	n = 29 LS-MW= 7,1 95%-KI = [0,4; 13,7]	n = 26 LS-MW = 6,7 95%-KI = [-0,2; 13,5]	**Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten. Auch bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-12-104 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen stellen eine zentrale klinische Manifestation der zystischen Fibrose dar und sind maßgeblich für Morbidität und Mortalität verantwortlich (7). Sie gehen mit akuten Verschlechterungen bestehender Symptome einher, führen häufig zu irreversiblen Lungenschäden und erhöhen das Risiko weiterer Exazerbationen (8, 9). Insbesondere schwere Exazerbationen sind mit einem dauerhaften Verlust an Lungenfunktion sowie einer reduzierten Lebenserwartung verbunden und erfordern häufig eine intensive Behandlung, einschließlich intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen (9-12).

Der Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation spiegelt sich maßgeblich in der notwendigen Therapieintensität wider. Gemäß S3-Leitlinie besteht ein klarer Zusammenhang zwischen dem Einsatz intravenöser Antibiotika und dem Schweregrad der Exazerbation (13). Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu D-IVA/TEZ/VNZ betonte Prof. Dr. Schwarz (DGP), dass i.v.-Therapien ein Marker für schwere Exazerbationen sind, die ambulant oder stationär behandelt werden können. Eine ambulant durchgeführte i.v.-Therapie weist bereits auf eine schwere Exazerbation hin, während eine stationäre Aufnahme eine weitere Eskalationsstufe darstellt und die schwersten klinischen Verläufe abbildet (14).

Vor diesem Hintergrund liefern sowohl Hospitalisierungen als auch mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen relevante Informationen zum Schweregrad der Erkrankung. Aufgrund der Möglichkeit einer ambulanten i.v.-Therapie gehen letztere über den Endpunkt „Hospitalisierung“ hinaus, da sie auch schwere, nicht zwingend stationär behandelte Exazerbationen erfassen.

Zur besseren Einordnung der Relevanz und des Schweregrads der beiden Operationalisierungen (Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation) sowie aufgrund ihrer potenziellen Überschneidung infolge einer möglichen stationären Gabe von i.v. Antibiotika, forderte der G-BA im Rahmen der mündlichen Anhörung des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu D-IVA/TEZ/VNZ die Nachreichung weiterer Auswertungen an (14). Die daraufhin vorgelegten Analysen zeigen, dass in den Studien VX20-121-102 (Tabelle 4-39) und VX20-121-103 (Tabelle 4-44) alle Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, mit i.v. Antibiotika behandelt wurden und damit zugleich die Definition einer „mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen“ erfüllten. Es führten jedoch nicht alle Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt wurden, auch zu einer Hospitalisierung. Damit wird die klare Patientenrelevanz beider Endpunkte eindeutig unterstrichen.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 wurde jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbationen in allen drei Kategorien innerhalb einer Analyseperiode von 52 Wochen analysiert. Ergänzend wurde, entsprechend der Anforderungen des G-BA, die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung und die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung dargestellt.

Darüber hinaus wurde das Auftreten eines UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit dokumentiert. Dieser Endpunkt stellt eine weitere Operationalisierung pulmonaler Exazerbationen dar. Eine konsistente Effektlage über unterschiedliche Operationalisierungen hinweg stärkt die Aussagekraft der Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt pulmonale Exazerbationen. In Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA wird dieser Endpunkt daher der Kategorie Morbidität zugeordnet (15).

Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) ergab sich für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR = 0,8711; [95%-KI] = [0,6366; 1,1920]; p = 0,3885). Dabei trat bis Woche 52 unter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX bei 60 von 202 Patientinnen und Patienten (29,70%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf, während mit 50 von 196 Patientinnen und Patienten (25,51%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ numerisch weniger Patientinnen und Patienten mindestens eine pulmonale Exazerbation erlitten. Auch das Risiko für eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation war unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ numerisch geringer als unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (RR = 0,5004; [95%-KI] = [0,2216; 1,1301]; p = 0,0958).

Für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ mit einem RR von 0,4038 ([95%-KI] = [0,2005; 0,8133]; p = 0,0111). Diese Analyse entspricht der Auswertung der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikatherapie führte, da in der Studie VX20-121-102 keine Patientin und kein Patient hospitalisiert wurde, ohne zugleich eine i.v. Antibiotikatherapie zu erhalten.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR = 0,8413;

[95%-KI] = [0,5777; 1,2253]; p = 0,3677) Die Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb der Analyseperiode von 52 Wochen war unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX jedoch numerisch geringer (HR = 0,4863;[95%-KI] = [0,2098; 1,1271]; p = 0,0928).

Für die Analyse der Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen Exazerbation ergab sich hinsichtlich der ereignisfreien Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ mit einem Hazard Ratio von 0,3854 ([95%-KI] = [0,1857; 0,7997]; p = 0,0105). Dieser Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ hinsichtlich mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtiger Exazerbationen zeigt sich auch in der Analyse der i.v. Antibiotikagabe für jegliche Indikation: Während der Studie VX20-121-102 bekamen in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 24,75% der Patientinnen und Patienten mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie, während in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nur 12,24% der Patientinnen und Patienten mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie benötigten (siehe Tabelle 4-21). Zu Studienbeginn erhielt keine Patientin bzw. kein Patient eine i.v. Antibiotikatherapie. Insgesamt war die Häufigkeit von i.v. Antibiotikatherapien in der F/MF-Mutationsgruppe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ damit weniger als halb so hoch wie unter der Behandlung mit der zVT IVA/TEZ/ELX.

Bei der Betrachtung der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem unerwünschen Ereignis (SUE) des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT mit einem RR von 0,4929 ([95%-KI] = [0,2470; 0,9838], p = 0,0448). Die Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose stellt laut den Kriterien gemäß AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar (16, 17) und ist daher patientenrelevant. Dementsprechend wurde das Auftreten einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose vom G-BA bereits in der Vergangenheit als patientenrelevant anerkannt (18-25).

Insgesamt liegt damit für die F/MF-Mutationsgruppe für den **Morbiditätsendpunkt pulmonale Exazerbationen**, welche in Form einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtiger Exazerbationen als schwere Symptome oder Folgekomplikationen einzuordnen sind, sowie für das Auftreten infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose in Form von SUE für D-IVA/TEZ/VNZ eine nachhaltige, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX vor (16, 17). Die Ergebnisse der Studie VX20-121-102 rechtfertigen einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die F/MF-Mutationsgruppe, welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) zeigten sich für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedweden

Schweregrads), für die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation (jedweden Schweregrads) sowie für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit UE bzw. SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen, sodass ein Zusatznutzen für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe nicht belegt ist.

Hierbei ist zu beachten, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedweden Schweregrads) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-103) insgesamt geringer war als in der F/MF-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-102). Dies zeigt sich insbesondere im Vergleich der Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-103) mit denjenigen Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe, welche während der Studie VX20-121-102 mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden. Anhand der Baseline-Charakteristika ist ersichtlich, dass die Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bereits unter IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie eine höhere CFTR-Funktion (gemessen anhand einer geringeren Schweißchloridkonzentration, ein vom G-BA anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität) aufwiesen als die F/MF-Mutationsgruppe, was mit verbesserten klinischen Ergebnissen wie der Abnahme pulmonaler Exazerbationen und einer Verbesserung der Lebensqualität korreliert (26, 27). Zudem bestand damit aufgrund der wirksamen Vorbehandlung in der Run-in-Phase bei den Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe somit weniger Raum für eine weitere Verbesserung hinsichtlich des Auftretens pulmonaler Exazerbationen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) bestätigt die Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbationen und zeigt, dass die therapeutischen Effekte von D-IVA/TEZ/VNZ auch unter einer langfristigen Behandlung aufrechterhalten bleiben.

Lungenfunktion

Der prozentuale Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert (FEV_1%), welches mittels Spirometrie erhoben wird, beschreibt die Lungenfunktion und liefert wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigte sich für den Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Dies entspricht den Erwartungen, da die Studienergebnisse von IVA/TEZ/ELX nahelegen, dass eine Verbesserung der Lungenfunktion gemessen anhand des FEV1% in einer breiten Studienpopulation aufgrund von bspw. irreversibler Lungenschädigung oder gut erhaltener Lungenfunktion nicht möglich ist. Da die Lungenfunktion (FEV_1%) jedoch als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA für Arzneimittel bei der CF verwendet wird, wurde ein Nichtunterlegenheits-Vergleich bzgl. dieses Endpunktes in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 gewählt (5, 28). Vor dem Hintergrund des ansonsten progredienten Verlusts der Lungenfunktion im Krankheitsverlauf der CF ist der langfristige Erhalt der Lungenfunktion,

der sowohl in den Hauptstudien als auch in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gezeigt wurde, unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ als therapeutischer Erfolg zu bewerten. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde von Pof. Dr. Schwarz der DGP außerdem hervorgehoben, dass die einmal tägliche Gabe von D-IVA/TEZ/VNZ in der klinischen Praxis zu einer verbesserten Adhärenz führt, welche sich bereits nach kurzer Zeit in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Die beobachteten Ergebnisse verdeutlichen zugleich eine Limitation des Endpunkts FEV_1%, in der modernen CF-Therapie: Durch die zunehmende Verbesserung der Behandlungsoptionen treten Deckeneffekte auf, sodass weitere Therapieverbesserungen nicht adäquat abgebildet werden können. Vor diesem Hintergrund erhält der Endpunkt der Schweißchloridkonzentration eine besondere Bedeutung. Dieser zeigt eine höhere Sensitivität und erlaubt somit, weiter verbesserte CFTR-Modulatortherapien vom aktuellen Behandlungsstandard zu differenzieren. Auch in anderen Indikationen wie der HIV, der Psoriasis, dem multiplen Myelom und der Hypercholesterinämie verringerte sich die Nachweisgrenze der Erkrankung oder das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten verbesserte sich stetig (29-33).

Schweißchloridkonzentration

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese stellt einen direkten Indikator für die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins dar (34-36). Die Schweißchloridkonzentration zum Zeitpunkt der CF-Diagnose ist ein Prädiktor für das Langzeitüberleben und andere klinische Ergebnisse wie die Lungenfunktion sowie Wachstumsparameter und den Ernährungszustand (36).

Vor diesem Hintergrund besteht das zentrale therapeutische Ziel darin, den zugrundeliegenden CFTR-Defekt möglichst umfassend zu korrigieren, um CF-Patientinnen und -Patienten eine möglichst normale Lebenserwartung und Lebensqualität zu ermöglichen. Dabei ist jedes Inkrement extrem wertvoll (37), um bei allen CF-Patientinnen und -Patienten, die für eine CFTR-Modulatortherapie infrage kommen, die bestmögliche CFTR-Funktion zu erreichen und die Langzeitfolgen einer CF-Erkrankung stärker zu mindern (38, 39).

Beurteilt wird der Schweißchloridtest u. a. anhand von Schwellenwerten, die direkte Auswirkungen auf die therapeutische Entscheidungsfindung haben. Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt, während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40). Es ist zu erwarten, dass das Unterschreiten der diagnostischen Schwelle von 60 mmol/L mit einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression einhergeht, da die CFTR-Funktion so weit verbessert wird, dass sie nicht mehr im für die CF-Diagnose hinreichenden Bereich liegt (26, 27). Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen eine geringere Abnahmerate der Lungenfunktion pro Jahr. Außerdem ist ein Schweißchloridwert von <60 mmol/L mit einer verringerten Mortalität assoziiert (36). Zudem korreliert eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration durch die Anwendung von CFTR-Modulatoren

mit verbesserten klinischen Ergebnissen wie z. B. mit der Abnahme pulmonaler Exazerbationen und einer Verbesserung der Lebensqualität (27, 41, 42).

Ein Schweißchloridwert von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Es ist davon auszugehen, dass bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine weiteren Schäden aufgrund der unzureichenden CFTR-Funktion akkumuliert werden und das Fortschreiten der Krankheit somit, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung, höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten wird.

Im Rahmen der mündlichen Anhörung des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu D-IVA/TEZ/VNZ bestätigten klinische Expertinnen und Experten sowohl die direkte Korrelation zwischen der Schweißchloridkonzentration und der CFTR-Funktion als auch deren klinische Relevanz für langfristige Behandlungsergebnisse. So hob Prof. Dr. Fabricius stellvertretend für die GPP hervor, dass es sich bei der Schweißchloridkonzentration um „ein sensibles, direktes Maß für die CFTR-Funktion“ handelt, während Prof. Dr. Schwarz (DGP) betonte, dass niedrigere Schweißchloridkonzentrationen mit einer besseren Lebenserwartung verbunden sind und somit „auf lange Sicht einen erheblichen Vorteil“ darstellen (14).

Die in den klinischen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie der Verlängerungsstudie VX20-121-104 verwendeten Schwellenwerte der Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L und <60 mmol/L sind somit in der klinischen Praxis etabliert und valide. Auch der G-BA hat in früheren Verfahren den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt: Der G-BA führt aus, dass die Schweißchloridwerte „die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln“ (19, 23, 43-54).

Vor diesem Hintergrund wurden in den genannten Studien die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline, der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Schweißchloridwert von <60 mmol/L und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Schweißchloridwert <30 mmol/L nach 52 Wochen (VX20-121-102 und VX20-121-103) bzw. 96 Wochen (VX20-121-104 (Teil A)) erhoben.

Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) ergab sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX (LS-Mittelwertdifferenz = -8,03 mmol/L; [95%-KI] = [-9,91; -6,14], p <0,0001), was einer höheren Therapieeffektivität entspricht. Dabei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwertes von -0,4 (Hedges' g = -0,86; [95%-KI] = [-1,06; -0,65]; p <0,0001). Auch die Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 1,1540;

[95%-KI] = [1,0012; 1,3301]; p = 0,0481). Die Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 1,9597; [95%-KI] = [1,3197; 2,9101] p = 0,0009) im Vergleich zur zVT. Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig oberhalb des reziproken Schwellenwerts von 1,$\bar{1}$1.

Diese deutliche, signifikante und klinisch relevante Absenkung des **Morbiditätsendpunkts Schweißchloridkonzentration** unter D-IVA/TEZ/VNZ stellt eine nachhaltige und große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT dar und rechtfertigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen für die F/MF-Mutationsgruppe**, welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und <30 mmol/L. Bei der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline zeigte sich hingegen auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT (LS-Mittelwertdifferenz = -2,77 mmol/L; [95%-KI] = [-4,55; -0,98]; p = 0,0024), was einer höheren Therapieeffektivität entspricht. Das 95%-KI der Effektgröße lag dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag (Hedges' g = -0;26; [95%-KI] = [-0,43; -0,09]; p = 0,0025). Hierbei ist zu beachten, dass die Schweißchloridkonzentration der non-(F/MF)-Mutationsgruppe, bei der überwiegend beide Allele zum Ansprechen auf CFTR-Modulation beitragen bzw. bei denen die Patientinnen und Patienten teilweise eine CFTR-Restfunktion zeigen, zu Baseline bereits in einem niedrigeren Bereich lag als bei der schwerer betroffenen F/MF-Mutationsgruppe, sodass hier weniger Raum zur Verbesserung vorlag (siehe Tabelle 4-55 undTabelle 4-58).

Dennoch verdeutlichen die Ergebnisse dieses Endpunkts, dass alle CF-Patientinnen und -Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration, ein vom G-BA anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität) durch D-IVA/TEZ/VNZ profitieren können. Daher wird dieser deutlich statistisch signifikante Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ hinsichtlich der Verbesserung der Schweißchloridkonzentration auch bei der non-(F/MF)-Mutationsgruppe als eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft. Daraus ergibt sich insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,** welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) wurde die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Tag 15 und Woche 52 der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie zu Tag 15 und zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie

VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien betrachtet. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Die MMRM-Analyse ergab, dass die Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, bis Woche 52 der Hauptstudien nach der Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase keine relevante Verbesserung der Schweißchloridkonzentration zeigten (siehe Tabelle 4-187). Im Gegensatz dazu wurde in der Gruppe, die im Anschluss an die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, bereits zu Tag 15 der Hauptstudien eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration beobachtet (VX20-121-102: LS-Mittelwert = −6,3 mmol/L; [95%-KI] = [-7,7; -4,9]; VX20-121-103: LS-Mittelwert = −4,0 mmol/L; [95%-KI] = [-5,2; -2,8]). Ebenso zeigte sich bei den Studienteilnehmenden, die erst zu Beginn der Verlängerungsstudie von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bereits innerhalb von 15 Tagen nach der Umstellung eine ausgeprägte Reduktion der Schweißchloridkonzentration (VX20-121-102: LS-Mittelwert = −7,8 mmol/L; [95%-KI] = [−9,7; −6,0]; VX20-121-103: LS-Mittelwert = −8,2 mmol/L; [95%-KI] = [−9,7; −6,8]), die im Ausmaß mit der Reduktion in der Gruppe mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ vergleichbar war (VX20-121-102: LS-Mittelwert = −8,5 mmol/L; [95%-KI] = [−10,3; −6,7]; VX20-121-103: LS-Mittelwert = −6,7 mmol/L; [95%-KI] = [−8,1; −5,2]). Diese rasch erreichte Reduktion der Schweißchloridkonzentration konnte sowohl bei den umgestellten Studienteilnehmenden als auch bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie aufrechterhalten werden. Dementsprechend belegen die nach der Umstellung der Behandlung auf D-IVA/TEZ/VNZ rasch einsetzenden und langfristig stabilen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration eine substanzielle und anhaltende weitere Verbesserung der CFTR-Funktion.

Wachstumsparameter und Ernährungszustand

Laut der S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ wird für erwachsene Frauen mit CF ein BMI-Zielwert von 22 (oder darüber) und für erwachsene Männer mit CF von 23 (oder darüber) empfohlen (55). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird hingegen mit BMI-Perzentilen ein auf Alter und Geschlecht standardisierter Parameter genutzt (55).

Ein weiterer Parameter, der bei Kindern und Jugendlichen eine alters- und geschlechtsabhängige sowie objektive Einschätzung von Wachstum und Gewichtsentwicklung ermöglicht, ist der z-Score (56). Der z-Score einer Patientin oder eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen der Messwert vom Mittelwert bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. Gemäß den Empfehlungen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) basiert die Anwendung des BMI-z-Scores insbesondere darauf, dass sich Körpergröße, Körpergewicht und Körperzusammensetzung im Kindes- und Jugendalter dynamisch verändern und daher alters- und geschlechtsspezifische Normwerte notwendig sind, um den Ernährungsstatus valide beurteilen zu können (56). Ab einem Alter von 20 Jahren, wenn das Körperwachstum abgeschlossen ist, werden feste BMI-Grenzwerte angewendet, da die

biologischen Variationen der Körperzusammensetzung deutlich geringer sind und somit keine altersabhängigen Normwerte mehr erforderlich sind.

In den Studien VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) und VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) ergab sich für die absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline und für die absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Analyse der absoluten Veränderung des BMI z-Scores bis Woche 52 für die Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ. In der F/MF-Mutationsgruppe betrug die LS-Mittelwertdifferenz 0,34 ([95%-KI] = [0,07; 0,61]; p = 0,0156), wobei das 95%-KI der Effektgröße nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag (Hedges' g = 0,64; [95%-KI] = [0,11; 1,17]; p = 0,0181). In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe betrug die LS-Mittelwertdifferenz 0,24 ([95%-KI] = [0,06; 0,42]; p = 0,0109), wobei auch hier das 95%-KI der Effektgröße nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag (Hedges' g = 0,59; [95%-KI] = [0,13; 1,05]; p = 0,0125). Dabei ist zu beachten, dass sowohl die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase in beiden Behandlungsgruppen bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen, sodass hier kein Raum für weitere Verbesserungen vorlag. Daher ist hinsichtlich einer Verbesserung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustandes der Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Ergebnisse aus Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 zeigen jedoch, dass die Wachstumsparameter und der Ernährungszustand unter einer langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau erhalten blieben.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik für Studien im Indikationsgebiet der CF (57-61). Mit dem Fragebogen wird die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der CF-Patientinnen und -Patienten anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (62, 63).

Zu den Domänen der Symptomatik des CFQ-R zählen Atmungssystem (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) und Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version). Analysiert wurde die absolute Veränderung der mittleren Punktzahl in der jeweiligen Domäne des CFQ-R gegenüber Baseline. Da die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Versionen aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit stark eingeschränkt ist, wird aus den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nur die Analyse der gepoolten Patienten-Version und der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene des Fragebogens für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne zur Symptomatik, sodass die Analyse der absoluten Veränderung der mittleren Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe in den drei Domänen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. Die hohen Ausgangswerte in den CFQ-R-Domänen und damit die geringe Ausprägung der Symptomatik konnte unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) aufrechterhalten werden.

Fazit zur Morbidität

Für Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-102 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX insgesamt eine beträchtliche Verringerung des Risikos sowie der Zeit bis zu einer i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bzw. eine beträchtliche Verringerung des Risikos einer pulmonalen Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikatherapie führte. Dies spiegelte sich konsistent in einer beträchtlichen Verringerung des Risikos schwerwiegender infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose wider. Darüber hinaus führte die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu IVA/TEZ/ELX zu einer beträchtlichen Verbesserung der Schweißchloridkonzentration und des Anteils an Patientinnen und Patienten, die eine normale CFTR-Funktion (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) erreichen. Auch konnte ein Erhalt der adäquaten Wachstumsparameter und des adäquaten Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Für Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-103 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX insgesamt ebenfalls eine relevante Verringerung der Schweißchloridkonzentration, was einer höheren Therapieeffektivität entspricht. Auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe konnte ein Erhalt der adäquaten Wachstumsparameter und des adäquaten Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Die ausgeprägte Reduktion der Schweißchloridkonzentration unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ zeigte sich sowohl für Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe (VX20-121-102) als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe (VX20-121-103) auch in den Ergebnissen der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A). Die Reduktion der Schweißchloridkonzentration wurde bereits 15 Tage nach der Umstellung von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase auf D-IVA/TEZ/VNZ in der Behandlungsphase der Hauptstudien deutlich. Auch bei den Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien weiterhin mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren und erst zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt wurden, war eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration bereits an Tag 15 nachweisbar. Die erreichte Reduktion konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum von Teil A der Verlängerungsstudie stabil aufrechterhalten werden. Vor diesem Hintergrund

belegen die rasch einsetzenden und langfristig stabilen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration unter D-IVA/TEZ/VNZ eine substanzielle und anhaltende weitere Verbesserung der CFTR-Funktion.

Im Vergleich zur zVT wird unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten beider Mutationsgruppen, insbesondere jedoch der Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation, nachhaltig verbessert. Für die Kategorie Morbidität ist daher für die F/MF-Mutationsgruppe ein **beträchtlicher Zusatznutzen** festzustellen. Dieser ergibt sich vor allem aus dem drastisch verringerten Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikatherapie erfordern bzw. zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikatherapie führen. Die konsistenten Effekte werden zusätzlich durch die signifikante Verringerung des Auftretens schwerwiegender infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose in Form eines SUE bestätigt. Darüber hinaus ist er durch die ausgeprägte Reduktion der Schweißchloridkonzentration mit einhergehender Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung bzw. gesunder Genträger (Carrier Level) begründet.

Für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe liegt aufgrund der deutlichen Reduktion der Schweißchloridkonzentration und der damit einhergehenden Verbesserung der CFTR-Funktion ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Studie VX20-121-102 ((F/MF)-Mutationsgruppe) und Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)

Zu den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R zählen Körperbild (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Essstörungen (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version), Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version), Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene), Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) und Schulaktivitäten (Eltern-Version).

Da die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Versionen aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit stark eingeschränkt ist, wird aus den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nur die Analyse der gepoolten Patienten-Version und der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene des Fragebogens für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline

bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne zur Lebensqualität, sodass die Analyse der absoluten Veränderung der mittleren Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe in den zehn Domänen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte.

Aufgrund der Verblindung der beiden Hauptstudien und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Zusatznutzen von D-IVA/TEZ/VNZ im Hinblick auf die einmal tägliche Gabe sowie die damit verbundene Reduktion der Therapiebelastung aus methodischen Gründen in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nicht untersucht werden. Dieser patientenrelevante Zusatznutzen wird daher ergänzend auf Basis der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) abgeleitet, in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ einmal täglich erhielten.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in der Domäne Therapiebelastung aufgezeigt werden. Zu Woche 96 zeigte sich über alle Behandlungsgruppen hinweg gegenüber Baseline der Hauptstudien eine absolute Zunahme der mittleren Punktzahl um 5,4 Punkte (SD = 17,1; n = 150) bis 7,6 Punkte (SD = 17,5; n = 210) (siehe Tabelle 4-237). Diese Verbesserung der Domäne Therapiebelastung nach Umstellung auf die einmal tägliche Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ wurde auch durch die MMRM-Analyse bestätigt: Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie zeigte sich konsistent für alle Patientinnen und Patienten eine deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahlen mit LS-Mittelwerten von 5,4 Punkten ([95%-KI] = [2,6; 8,3]) bis 7,0 Punkten ([95%-KI] = [4,7; 9,4]; siehe Tabelle 4-6).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die reduzierte Einnahmefrequenz mit einer geringeren Therapiebelastung für die Patientinnen und Patienten einhergeht. Die Einmalgabe stellt eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie dar, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme im Abstand von 12 Stunden und in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit, wodurch die Behandlung insgesamt erleichtert, und die Therapielast reduziert wird. Gleichzeitig ist diese Vereinfachung in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz verbunden, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Daher wird diese deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahl in der CFQ-R-Domäne Therapiebelastung sowohl bei der **F/MF-Mutationsgruppe** als auch bei der **non-(F/MF)-Mutationsgruppe** als eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft. Daraus ergibt sich insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,** welcher aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der offenen Verlängerungsstudie als **Anhaltspunkt** einzustufen ist.

Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Der TSQM ist ein standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation (64). Mittels des TSQM werden anhand von 14 Fragen vier Dimensionen abgefragt: Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit, wobei höhere Werte jeweils einer besseren Patientenzufriedenheit entsprechen.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigte sich für den Endpunkt Punktzahl des TSQM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund der Verblindung der beiden Hauptstudien und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Zusatznutzen von D-IVA/TEZ/VNZ im Hinblick auf die einmal tägliche Gabe sowie die damit verbundene Verbesserung der Punktzahl in der Domäne Anwenderfreundlichkeit aus methodischen Gründen in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nicht untersucht werden. Dieser patientenrelevante Zusatznutzen wird daher auf Basis der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) abgeleitet.

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in der Domäne Anwenderfreundlichkeit aufgezeigt werden. Zu Woche 96 zeigte sich über alle Behandlungsgruppen hinweg gegenüber Baseline der Hauptstudien eine absolute Zunahme der mittleren Punktzahl um 6,4 Punkte (SD = 17,3; n = 26) bis 6,9 Punkte (SD = 16,0; n = 21) (siehe Tabelle 4-249). Diese Verbesserung der Domäne Anwenderfreundlichkeit nach Umstellung auf die einmal tägliche Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ wurde auch durch die MMRM-Analyse bestätigt: Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie zeigte sich konsistent für alle Patientinnen und Patienten eine deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahlen mit LS-Mittelwerten von 6,5 Punkten ([95%-KI] = [-1,3; 14,3]) bis 7,1 Punkten ([95%-KI] = [0,4; 13,7]; siehe Tabelle 4-6).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die reduzierte Einnahmefrequenz mit einer höher wahrgenommenen Anwenderfreundlichkeit einhergeht und bestätigen, dass die Einmalgabe eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie darstellt, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit sowie den Abstand der Einnahmen bei der zVT von ca. 12 Stunden.

Daher wird diese deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahl in der TSQM-Domäne Anwenderfreundlichkeit sowohl bei der **F/MF-Mutationsgruppe** als auch bei der **non-(F/MF)-Mutationsgruppe** als eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft. Daraus ergibt sich insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,** welcher aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der offenen Verlängerungsstudie als **Anhaltspunkt** einzustufen ist.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe und der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Hierbei ist zu beachten, dass bei der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ nur einmal täglich die Einnahme des Arzneimittels erforderlich ist, während bei der zVT IVA/TEZ/ELX zweimal täglich Tabletten eingenommen werden müssen. Dieser Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ konnte in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 aufgrund der Anpassung des Behandlungsregimes an die zVT, um eine Verblindung der Studienteilnehmenden und der Endpunkterheber zu ermöglichen, allerdings nicht untersucht werden.

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX hingegen gezeigt werden. So ergab die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ sowohl in der F/MF-Mutationsgruppe als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine relevante Erhöhung der mittleren Punktzahlen in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R und in der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM, was eine geringere Therapielast bzw. eine höhere Patientenzufriedenheit und damit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufzeigt. In der klinischen Praxis konnte außerdem bereits beobachtet werden, dass die einmal tägliche Einnahme mit einer verbesserten Adhärenz einhergeht, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt daher sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** vor.

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX20-121-102 erlitten 191 von 202 Patientinnen und Patienten (94,55%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 183 von 196 Patientinnen und Patienten (93,37%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mindestens ein UE. Mindestens ein schweres UE (Grad ≥3) erlitten insgesamt 14 von 202 Patientinnen und Patienten (6,93%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 18 von 196 Patientinnen und Patienten (9,18%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Davon war keins der UE potenziell lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5). Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem SUE betrug 22 von 202 Patientinnen und Patienten (10,89%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 21 von 196 Patientinnen und Patienten (10,71%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zum Therapieabbruch führten UE bei insgesamt 9 von 202 Patientinnen und Patienten (4,46%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 4 von 196 Patientinnen und Patienten (2,04%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe.

In der Studie VX20-121-103 erlitten 271 von 289 Patientinnen und Patienten (93,77%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 274 von 284 Patientinnen und Patienten (96,48%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mindestens ein UE. Mindestens ein schweres UE (Grad ≥3) erlitten insgesamt 29 von 289 Patientinnen und Patienten (10,03%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 24 von 284 Patientinnen und Patienten (8,45%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Dabei erlitt eine Patientin bzw. ein Patient der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und keine Patientin bzw. kein Patient der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mindestens ein potenziell lebensbedrohliches UE (Grad 4). Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem SUE betrug 33 von 289 Patientinnen und Patienten (11,42%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 23 von 284 Patientinnen und Patienten (8,10%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zum Therapieabbruch führten UE bei insgesamt 9 von 289 Patientinnen und Patienten (3,11%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 14 von 284 Patientinnen und Patienten (4,93%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 lag unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gesamtraten der UE, der SUE, der UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5), der schweren UE (Grad ≥3) sowie der UE, die zum Therapieabbruch führten, vor. Daher ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) waren die Gesamtraten der während der Behandlung aufgetretenen UE konsistent mit den Ergebnissen der vorangegangenen Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und stützen damit das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ bei längerfristiger Anwendung.

UE nach SOC und PT

In der gemäß Dossiervorlage geforderten Detailbetrachtung für alle unerwünschten Ereignisse ergeben sich hinsichtlich einzelner SOC und PT nach MedDRA Unterschiede zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und IVA/TEZ/ELX. Analysiert wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, mit häufigen UE nach SOC und PT, mit häufigen SUE nach SOC und PT und mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sind keine UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, keine SUE nach SOC und PT und keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-102 für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 0,3221; [95%-KI] = [0,1203; 0,8622]; p = 0,0241). Dabei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwerts von 0,9. Dieser Effekt könnte eine zufällige Beobachtung sein, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine offensichtliche medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen

der Nieren und Harnwege unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt bzw. dies nicht in vorangegangenen Nutzenbewertungen für IVA/TEZ/ELX beobachtet worden ist.

Für die Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-103 für den PT Grippe innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 2,0988; [95%-KI] = [1,1820; 3,7268]; p = 0,0114). Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig oberhalb des reziproken Schwellenwerts von 1,$\overline{1}$1. Dieser Effekt wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da die übergeordnete SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie VX20-121-103 unauffällig war (71,97% in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 70,07% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) und es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Grippe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gibt.

Des Weiteren zeigte sich für den PT Sinusitis derselben SOC wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 0,3522; [95%-KI] = [0,1680; 0,7384]; p = 0,0057). Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwerts von 0,8. Auch dieser für D-IVA/TEZ/VNZ vorteilhafte Effekt wird aus den zuvor genannten Gründen als eine zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach SOC und PT in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) bestätigen die Ergebnisse der vorausgehenden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und unterstreichen das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ bei langfristiger Anwendung.

Insgesamt zeigten sich innerhalb des Endpunkts UE nach SOC und PT für beide Mutationsgruppen ausschließlich zufällige bzw. mutmaßlich zufällige Beobachtungen ohne offensichtliche medizinische Rationale, welche somit nicht mit dem Arzneimittel assoziiert sind. Daher ist hinsichtlich des Auftretens von UE nach SOC und PT ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

Sowohl für Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch für Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigten die Sicherheitsendpunkte eine sehr gute Vergleichbarkeit der beiden Behandlungen im Hinblick auf die Sicherheit/Verträglichkeit.

Für die Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten sowie andere Genotypen

Die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation im CFTR-Gen sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle bis Woche 24	Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten.		
Morbidität			
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 24	n/N = 6/78 (7,69%) Ereignisrate pro Jahr = 0,15	n/N = 2/24 (8,33%) Ereignisrate pro Jahr = 0,17	n/N = 4/54 (7,41%) Ereignisrate pro Jahr = 0,15
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24	n/N = 1/78 (1,28%) Ereignisrate pro Jahr = 0,03	n/N = 0/24 Ereignisrate pro Jahr = 0	n/N = 1/54 (1,85%) Ereignisrate pro Jahr = 0,04
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bis Woche 24	n/N = 1/78 (1,28%) Ereignisrate pro Jahr = 0,03	n/N = 0/24 Ereignisrate pro Jahr = 0	n/N = 1/54 (1,85%) Ereignisrate pro Jahr = 0,04
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bis Woche 24	n/N = 1/78 (1,28%) Ereignisrate pro Jahr = 0,03	n/N = 0/24 Ereignisrate pro Jahr = 0	n/N = 1/54 (1,85%) Ereignisrate pro Jahr = 0,04

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 24	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2) bis Woche 24	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5) bis Woche 24	Es sind keine schweren UE (Maximum Grad 3, 4 oder 5) während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 24	n/N = 2/78 (2,56%)	n/N = 0/24	n/N = 2/54 (3,70%)
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,07 95%-KI = [-2,05; 1,90] p-Wert = 0,9421	LS MW = 2,48 95%-KI = [-2,03; 6,98] p-Wert = 0,2585	LS MW = -0,91 95%-KI = [-3,20; 1,38] p-Wert = 0,4292
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$			
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,09 95%-KI = [-0,19; 0,01] p-Wert = 0,0832	LS MW = -0,12 95%-KI = [-0,33; 0,08] p-Wert = 0,2140	LS MW = -0,08 95%-KI = [-0,19; 0,04] p-Wert = 0,1827

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Schweißchloridkonzentration			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -8,65 95%-KI = [-10,98; -6,32] p-Wert <0,0001	LS MW = -10,54 95%-KI = [-14,82; -6,26] p-Wert <0,0001	LS MW = -7,87 95%-KI = [-10,70; -5,03] p-Wert <0,0001
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 24	n/N = 69/78 (88,46%) 95%-KI = [79,22; 94,59]	n/N = 18/24 (75,00%) 95%-KI = [53,29; 90,23]	n/N = 51/54 (94,44%) 95%-KI = [84,61; 98,84]
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 24	n/N = 38/78 (48,72%) 95%-KI = [37,23; 60,31]	n/N = 5/24 (20,83%) 95%-KI = [7,13; 42,15]	n/N = 33/54 (61,11%) 95%-KI = [46,88; 74,08]
Wachstumsparameter und Ernährungszustand			
Absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 0,22 95%-KI = [0,05; 0,38] p-Wert = 0,0097	LS MW = 0,15 95%-KI = [-0,11; 0,42] p-Wert = 0,2440	LS MW = 0,24 95%-KI = [0,04; 0,45] p-Wert = 0,0226
Absolute Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,05 95%-KI = [-0,12; 0,02] p-Wert = 0,1533	LS MW = -0,09 95%-KI = [-0,22; 0,05] p-Wert = 0,1882	LS MW = -0,03 95%-KI = [-0,12; 0,05] p-Wert = 0,4250
Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 1,67 95%-KI = [1,34; 2,00] p-Wert <0,0001	LS MW = 1,61 95%-KI = [1,05; 2,17] p-Wert <0,0001	LS MW = 1,70 95%-KI = [1,28; 2,12] p-Wert <0,0001
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,02 95%-KI = [-0,07; 0,03] p-Wert = 0,4704	LS MW = -0,04 95%-KI = [-0,13; 0,06] p-Wert = 0,4348	LS MW = -0,01 95%-KI = [-0,07; 0,05] p-Wert = 0,7305
Absolute Veränderung der Körpergröße zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 2,73 95%-KI = [2,50; 2,97] p-Wert <0,0001	LS MW = 2,83 95%-KI = [2,41; 3,25] p-Wert <0,0001	LS MW = 2,69 95%-KI = [2,40; 2,98] p-Wert <0,0001

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 0,01 95%-KI = [-0,03; 0,05] p-Wert = 0,5430	LS MW = 0,03 95%-KI = [-0,03; 0,09] p-Wert = 0,2782	LS MW = 0,00 95%-KI = [-0,05; 0,05] p-Wert = 0,9226
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline (Kinder-Version)	LS MW = 3,94 95%-KI = [1,53; 6,36] p-Wert = 0,0017	LS MW = 0,54 95%-KI = [-2,49; 3,57] p-Wert = 0,7134	LS MW = 5,45 95%-KI = [2,18; 8,71] p-Wert = 0,0015
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline (Eltern-Version)	LS MW = 1,80 95%-KI = [-0,81; 4,41] p-Wert = 0,1732	LS MW = -1,46 95%-KI = [-4,85; 1,93] p-Wert = 0,3824	LS MW = 3,25 95%-KI = [-0,25; 6,75] p-Wert = 0,0682
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version)	LS MW = 5,13 95%-KI = [0,37; 9,88] p-Wert = 0,0348	LS MW = 4,17 95%-KI = [-4,95; 13,28] p-Wert = 0,3535	LS MW = 5,56 95%-KI = [0,02; 11,09] p-Wert = 0,0493
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version)	LS MW = 4,50 95%-KI = [0,41; 8,59] p-Wert = 0,0314	LS MW = 6,52 95%-KI = [0,07; 12,97] p-Wert = 0,0478	LS MW = 3,59 95%-KI = [-1,72; 8,91] p-Wert = 0,1800
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)	LS MW = 1,28 95%-KI = [-1,21; 3,77] p-Wert = 0,3085	LS MW = 1,85 95%-KI = [-2,79; 6,50] p-Wert = 0,4179	LS MW = 1,03 95%-KI = [-1,92; 3,98] p-Wert = 0,4872

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Kinder-Version)	LS MW = 7,11 95%-KI = [3,81; 10,41] p-Wert <0,0001	LS MW = 4,59 95%-KI = [1,03; 8,15] p-Wert = 0,0139	LS MW = 8,23 95%-KI = [3,72; 12,73] p-Wert = 0,0006
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Eltern-Version)	LS MW = 4,63 95%-KI = [1,55; 7,71] p-Wert = 0,0038	LS MW = 3,70 95%-KI = [0,27; 7,14] p-Wert = 0,0357	LS MW = 5,04 95%-KI = [1,23; 8,85] p-Wert = 0,0106
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Kinder-Version)	LS MW = 5,11 95%-KI = [1,87; 8,35] p-Wert = 0,0024	LS MW = -0,72 95%-KI = [-7,96; 6,51] p-Wert = 0,8363	LS MW = 7,69 95%-KI = [3,99; 11,40] p-Wert = 0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Eltern-Version)	LS MW = 1,92 95%-KI = [-1,19; 5,04] p-Wert = 0,2230	LS MW = -0,35 95%-KI = [-6,63; 5,94] p-Wert = 0,9099	LS MW = 2,93 95%-KI = [-0,57; 6,43] p-Wert = 0,0990
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Kinder-Version)	LS MW = 3,75 95%-KI = [1,08; 6,42] p-Wert = 0,0065	LS MW = -2,26 95%-KI = [-7,26; 2,73] p-Wert = 0,3559	LS MW = 6,41 95%-KI = [3,24; 9,58] p-Wert = 0,0002
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Eltern-Version)	LS MW = 2,41 95%-KI = [0,74; 4,09] p-Wert = 0,0053	LS MW = -0,14 95%-KI = [-3,96; 3,69] p-Wert = 0,9406	LS MW = 3,55 95%-KI = [1,74; 5,36] p-Wert = 0,0003
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version)	LS MW = 1,21 95%-KI = [-1,07; 3,49] p-Wert = 0,2934	LS MW = 0,46 95%-KI = [-2,68; 3,61] p-Wert = 0,7633	LS MW = 1,54 95%-KI = [-1,47; 4,56] p-Wert = 0,3089

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version)	LS MW = 2,30 95%-KI = [-0,34; 4,94] p-Wert = 0,0871	LS MW = 0,24 95%-KI = [-3,84; 4,32] p-Wert = 0,9033	LS MW = 3,21 95%-KI = [-0,16; 6,57] p-Wert = 0,0617
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Eltern-Version)	LS MW = 1,28 95%-KI = [-0,61; 3,17] p-Wert = 0,1805	LS MW = -1,22 95%-KI = [-4,90; 2,47] p-Wert = 0,4916	LS MW = 2,39 95%-KI = [0,34; 4,44] p-Wert = 0,0231
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version)	LS MW = 4,30 95%-KI = [0,52; 8,08] p-Wert = 0,0265	LS MW = 2,90 95%-KI = [-2,94; 8,73] p-Wert = 0,3136	LS MW = 4,91 95%-KI = [0,03; 9,79] p-Wert = 0,0484
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Eltern-Version)	LS MW = 8,26 95%-KI = [5,11; 11,41] p-Wert <0,0001	LS MW = 6,71 95%-KI = [0,69; 12,74] p-Wert = 0,0306	LS MW = 8,95 95%-KI = [5,18; 12,72] p-Wert <0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Eltern-Version)	LS MW = 0,56 95%-KI = [-1,65; 2,76] p-Wert = 0,6167	LS MW = 0,28 95%-KI = [-4,24; 4,80] p-Wert = 0,8998	LS MW = 0,68 95%-KI = [-1,89; 3,24] p-Wert = 0,5975
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (Kinder-Version)	LS MW = 7,19 95%-KI = [3,86; 10,52] p-Wert <0,0001	LS MW = 3,57 95%-KI = [-2,35; 9,50] p-Wert = 0,2241	LS MW = 8,79 95%-KI = [4,65; 12,94] p-Wert <0,0001

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version)	LS MW = 3,42 95%-KI = [0,77; 6,07] p-Wert = 0,0121	LS MW = 0,87 95%-KI = [-4,61; 6,34] p-Wert = 0,7447	LS MW = 4,55 95%-KI = [1,47; 7,64] p-Wert = 0,0046
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung über 24 Wochen auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	n/N = 72/78 (92,31%)	n/N = 22/24 (91,67%)	n/N = 50/54 (92,59%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	n/N = 5/78 (6,41%)	n/N = 1/24 (4,17%)	n/N = 4/54 (7,41%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5) über 24 Wochen			
Grad 1 (mild)	n/N = 39/78 (50,00%)	n/N = 7/24 (29,17%)	n/N = 32/54 (59,26%)
Grad 2 (moderat)	n/N = 33/78 (42,31%)	n/N = 15/24 (62,50%)	n/N = 18/54 (33,33%)
Grad 3 (schwer)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Grad 5 (Tod)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) über 24 Wochen	Es sind keine schweren UE (Grad ≥3) während des Studienzeitraums aufgetreten		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen	n/N = 1/78 (1,28%)	n/N = 0/24	n/N = 1/54 (1,85%)

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
UE nach SOC und PT[a] über 24 Wochen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT über 24 Wochen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	n/N = 35/78 (44,87%)	n/N = 13/24 (54,17%)	n/N = 22/54 (40,74%)
Infektion der oberen Atemwege	-	n/N = 5/24 (20,83%)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamte SOC	n/N = 51/78 (65,38%)	n/N = 17/24 (70,83%)	n/N = 34/54 (62,96%)
Husten	n/N = 36/78 (46,15%)	n/N = 11/24 (45,83%)	n/N = 25/54 (46,30%)
Schmerzen im Oropharynx	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Nasenverstopfung	n/N = 9/78 (11,54%)	n/N = 4/24 (16,67%)	-
Rhinorrhoe	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 9/54 (16,67%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamte SOC	n/N = 25/78 (32,05%)	n/N = 8/24 (33,33%)	n/N = 17/54 (31,48%)
Abdominalschmerz	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 8/54 (14,81%)
Schmerzen im Oberbauch	-	n/N = 3/24 (12,50%)	-
Erbrechen	n/N = 8/78 (10,26%)	-	n/N = 6/54 (11,11%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamte SOC	n/N = 22/78 (28,21%)	n/N = 7/24 (29,17%)	n/N =15/54 (27,78%)
Fieber	n/N = 16/78 (20,51%)	n/N = 4/24 (16,67%)	n/N = 12/54 (22,22%)
Ermüdung	-	n/N = 3/24 (12,50%)	-
Untersuchungen			
Gesamte SOC	n/N = 22/78 (28,21%)	n/N = 6/24 (25,00%)	n/N = 16/54 (29,63%)

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamte SOC	n/N = 17/78 (21,79%)	n/N = 4/24 (16,67%)	n/N = 13/54 (24,07%)
Kopfschmerzen	n/N = 14/78 (17,95%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 11/54 (20,37%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamte SOC	n/N = 11/78 (14,10%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 8/54 (14,81%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamte SOC	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 7/54 (12,96%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT über 24 Wochen	Es sind keine SUE nach SOC und PT während des Studienzeitraums aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT über 24 Wochen	Es sind keine schweren UE (Grad ≥3) während des Studienzeitraums aufgetreten.		
a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur UE nach SOC und PT dargestellt, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.			

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sind keine Todesfälle aufgetreten. Auch bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX22-12-106 (Kohorte 1) sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) trat bis Woche 24 insgesamt bei nur 6 von 78 Patientinnen und Patienten (7,69%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag bei 0,15. Jeweils eine Patientin bzw. ein Patient wurde aufgrund einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert oder erlitt eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation. Dabei war die Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Exazerbationen in der F/MF-Mutationsgruppe und der non-(F/MF)-Mutationsgruppe insgesamt vergleichbar. UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ traten bei 13 von 78 Patientinnen und Patienten (16,67%) auf. Dabei waren alle UE maximal mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Lediglich zwei der 78 Patientinnen und Patienten (2,56%) erlitten SUE in Form einer infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose.

Die geringe Anzahl an 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten, die pulmonale Exazerbationen erlitten, bestätigt das signifikant verringerte Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen sowie das verringerte Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbationen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ aus der Studie VX20-121-102.

Die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) bestätigt insgesamt die Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbation und zeigt, dass die therapeutischen Effekte von D-IVA/TEZ/VNZ auch unter einer langfristigen Behandlung aufrechterhalten bleiben.

Lungenfunktion

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) war aufgrund der guten Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie über die 24-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ insgesamt keine weitere Veränderung der Lungenfunktion mittels Spirometrie (FEV_1%) messbar. Der Mittelwert des FEV_1% der Patientinnen und Patienten betrug bereits zu Baseline 99,66% und blieb über die Dauer der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mit einem mittleren Wert von 99,97% in Woche 24 stabil in einem sehr guten und normalen Lungenfunktionsbereich nahe 100%.

Dabei ist zu beachten, dass die FEV_1%-Werte durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase sowohl bei den Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bereits zu Baseline bei 94,25% bzw. 102,11% lagen und

damit kaum Raum für weitere Verbesserungen zuließen. Nichtsdestotrotz stieg das FEV_1% in der F/MF-Mutationsgruppe über die Dauer der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ von 24 Wochen auf einen mittleren Wert von 97,22%, während der Mittelwert der Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe mit 101,07% stabil auf dem bereits zu Baseline beobachteten sehr guten Niveau blieb.

Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$

In der Studie VX21-121-105 wurde die Lungenfunktion zusätzlich anhand des Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$) gemessen. Der $LCI_{2,5}$ ist ein Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen, der mittels Multiple-Breath-Washout-Test gemessen wird. Er stellt eine sensitivere Methode als die Spirometrie zur Detektion früher Lungenerkrankungen insbesondere bei Kindern dar und kommt daher vor allem bei der Untersuchung der Lungenfunktion bei Kindern zur Anwendung (65, 66).

Der Mittelwert des $LCI_{2,5}$ betrug zu Baseline 6,63 und war damit durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits im Normalbereich des $LCI_{2,5}$ von ≤7,5. Die Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 mittels MMRM ergab keine statistisch signifikante Veränderung, zeigte jedoch für die Gesamtpopulation eine numerische Verbesserung des $LCI_{2,5}$-Werts unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mit einem LS-Mittelwert von -0,09 ([95%-KI] = [-0,19; 0,01]; p = 0,0832). Dabei waren keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Mutationsgruppen zu beobachten.

Eine Analyse der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline einen $LCI_{2,5}$ im abnormen Bereich (>7,5) aufwiesen, ergab, dass 7 von 8 Patientinnen und Patienten, die sowohl einen Messwert zu Baseline als auch zu Woche 24 hatten, nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine Normalisierung des $LCI_{2,5}$ (≤7,5) erzielen konnten. Dies deutet darauf hin, dass D-IVA/TEZ/VNZ die durch die Beeinträchtigung des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen gekennzeichnete frühe Lungenerkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter der Patientinnen und Patienten mit CF entwickelt, verbessern kann (67-69).

Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX22-12-106 (Teil A, Kohorte 1) bestätigen, dass die Lungenfunktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ langfristig stabil im Normalbereich bleibt.

Schweißchloridkonzentration

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) hatten die Patientinnen und Patienten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn eine durchschnittliche Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Dennoch zeigten auch die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten, genau wie die Patientinnen und Patienten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103, unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine weitere starke und statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline (LS MW = -8,65; [95%-KI] = [-10,98; -6,32]; p-Wert <0,0001). Dabei wiesen 69 von 78 Patientinnen und Patienten (88,46%) nach 24-wöchiger Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine

Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und 38 der 78 Patientinnen und Patienten (48,72%) eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L auf.

Entsprechend der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigt auch die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), dass alle CF-Patientinnen und Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung bis hin zur Normalisierung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration, ein vom G-BA anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität) durch D-IVA/TEZ/VNZ profitieren können. Hierbei lag die Schweißchloridkonzentration der schwerer betroffenen F/MF-Patientinnen und -Patienten zu Baseline in einem höheren Bereich als die der non-(F/MF)-Mutationsgruppe, sodass mehr Raum zur Verbesserung vorlag und die D-IVA/TEZ/VNZ-Behandlung bei diesen Patientinnen und Patienten zu einer stärkeren Verringerung der Schweißchloridkonzentration führte.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1), dass eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration bereits 15 Tage nach Umstellung von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase auf D-IVA/TEZ/VNZ in der Behandlungsphase der Hauptstudie VX21-121-105 erzielt wurde (LS-Mittelwert = -5,9 [95%-KI = -8,6; -3,3]), welche bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie aufrechterhalten blieb (LS-Mittelwert = -6,2 [95%-KI = -9,9; -2,6]). Dies spricht für eine schnelle und dauerhafte Verbesserung der CFTR-Funktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Wachstumsparameter und Ernährungszustand

In der Studie VX21-121-105 wurden das Körpergewicht, der BMI und die Körpergröße mit dem jeweiligen z-Score als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten verwendet.

Hierbei zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand in der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) insgesamt, dass die altersgerechte Entwicklung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI der Kinder unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ erfolgreich aufrechterhalten werden konnte. Es waren keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Mutationsgruppen zu beobachten. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen.

Auch über die 96-wöchige Behandlung in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) konnte die altersgerechte Entwicklung von Körpergewicht, Körpergröße und BMI erfolgreich aufrechterhalten werden. Damit blieben die Wachstumsparameter und der Ernährungszustand unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ stabil auf dem Niveau von gesunden gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

In der Studie VX21-121-105 wurde die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die drei Domänen zur Symptomatik, Atmungssystem (Kinder-Version und Eltern-Version), Gewichtsprobleme (Eltern-Version) und Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) analysiert. Hierbei konnte, trotz der bereits sehr hohen Baseline-Werte und entsprechend wenig Raum für weitere Verbesserungen, unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in den Domänen Atmungssystem (Kinder-Version), Gewichtsprobleme (Eltern-Version) und Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version) erzielt werden.

Trotz des limitierten Raums für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zeigte sich in der MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Atmungssystem in der Kinder-Version des CFQ-R, mit einem LS-Mittelwert von 5,45 Punkten ([95%-KI] = [2,18; 8,71]; p = 0,0015). Diese Verbesserung konnte auch in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) langfristig aufrechterhalten werden. In der Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl im Vergleich zu Baseline, mit einem LS-Mittelwert von 5,56 Punkten ([95%-KI] = [0,02; 11,09]; p = 0,0493).

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 zeigte zudem in der F/MF-Mutationsgruppe (Kinder-Version) eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu Baseline mit einem LS-Mittelwert von 6,52 Punkten ([95%-KI] = [0,07; 12,97]; p = 0,0478).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Zu den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R zählten in der Studie VX21-121-105 Körperbild (Kinder-Version und Eltern-Version), Essstörungen (Kinder-Version und Eltern-Version), Gefühlslage (Kinder-Version und Eltern-Version), Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version), Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version und Eltern-Version), Therapiebelastung (Kinder-Version und Eltern-Version), Vitalität (Eltern-Version), Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) und Schulaktivitäten (Eltern-Version).

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline größtenteils bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Dennoch konnte in der Domäne Körperbild (Kinder-Version und Eltern-Version) in beiden Mutationsgruppen unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine statistisch

signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl erzielt werden. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigten sich darüber hinaus statistisch signifikante Verbesserungen in den Domänen Essstörungen (Kinder-Version), Gefühlslage (Kinder-Version und Eltern-Version), Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) und Schulaktivitäten (Eltern-Version).

In der Domäne Therapiebelastung konnte unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ für beide Mutationsgruppen eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Eltern-Version erzielt werden (F/MF-Mutationsgruppe: LS-Mittelwert = 6,71 Punkte; [95%-KI] = [0,69; 12,74]; p = 0,0306; non-(F/MF)-Mutationsgruppe: LS-Mittelwert = 8,95 Punkte; [95%-KI] = [5,18; 12,72]; p <0,0001). Auch in der Kinder-Version konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Domäne Therapiebelastung erzielt werden (non-(F/MF)-Mutationsgruppe: LS-Mittelwert = 4,91 Punkte; [95%-KI] = [0,03; 9,79]; p = 0,0484). Diese signifikante Verbesserung unterstreicht den Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ während der Behandlungsphase der Studie im Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase.

Dieser Vorteil bleibt auch unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) erhalten. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die reduzierte Einnahmefrequenz auch langfristig mit einer geringeren Therapielast für die Patientinnen und Patienten einhergeht. Die Einmalgabe stellt eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie dar, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit sowie den Abstand der Einnahme der zVT von ca. 12 Stunden. Dadurch wird die Behandlung insgesamt erleichtert und die Therapielast reduziert, was insbesondere für Kinder und deren Familien von besonderer Relevanz ist. Gleichzeitig ist diese Vereinfachung in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz verbunden, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX21-121-105 sind bei 72 von 78 Patientinnen und Patienten (92,31%) UE aufgetreten, dabei waren alle UE mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Es traten keine schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder tödlichen UE (Grad 3, Grad 4, Grad 5 und Grad ≥3) während des Studienzeitraums auf. Bei 5 der 78 Patientinnen und Patienten (6,41%) traten SUE auf und bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,28%) führten UE zum Therapieabbruch.

Auch in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) zeigten sich für die Gesamtrate behandlungsbedingter UE vergleichbare Ergebnisse wie in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1). Dies bestätigt das günstige Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ auch bei langfristiger Anwendung bei Kindern.

UE nach SOC und PT

In der Studie VX21-121-105 traten bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen, Erkrankungen des Nervensystems, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf.

Für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) zeigten sich hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach SOC und PT insgesamt vergleichbare Ergebnisse wie in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), was das konsistente und günstige Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ unterstreicht.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) somit das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ, welches bereits in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 demonstriert werden konnte.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten sowie andere Genotypen

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 mit CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, sowie der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) auf Patientinnen und Patienten von 6-11 Jahren mit denselben Genotypen diskutiert. Des Weiteren wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf CF-Patientinnen und -Patienten mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt sind, derselben (ab 12 Jahren) bzw. einer jüngeren Altersgruppe (6-11 Jahre) bewertet.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (70) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Älteren auf Jüngere übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert (16).

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Dies ist in der vorliegenden Indikation gegeben: für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen liegt eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vor, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren (VX21-121-105) vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ. Daher sind alle drei Kriterien (identischer

Wirkmechanismus, identisches Erscheinungsbild der Erkrankung und Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit) erfüllt. Auch laut der EMA waren eine vergleichbare pharmakokinetische Exposition und die vorliegenden klinischen Ergebnisse sowie *In-vitro*-Daten für die Übertragung der Evidenz von älteren auf Patientinnen und Patienten von 6-11 Jahren entscheidend (71).

Auch der G-BA akzeptierte bereits in der Indikation CF (46, 48-54, 72-77) sowie in verschiedenen anderen Anwendungsgebieten (78-82) einen Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten auf ein jüngeres Patientenkollektiv. Dazu zählt auch die im Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2025 im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommene Übertragung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX aus der Studie VX21-445-124 bei 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen auf Kinder im Alter von ≥2 bis <6 Jahren (83, 84). Im Fall von D-IVA/TEZ/VNZ liegt hinsichtlich des Anwendungsgebiets und der Evidenzlage eine identische Fallkonstellation vor. Daher trifft die vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX dargelegte Begründung vom 16. Oktober 2025 für die Übertragbarkeit der Ergebnisse uneingeschränkt auch in der aktuellen Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie VX20-121-104 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen zu (84, 85).

Somit kann der Evidenztransfer zwischen den Altersgruppen als valide angesehen werden.

Evidenztransfer von anderen Genotypen

Neben dem altersübergreifenden Evidenztransfer ist auch ein mutationsübergreifender Evidenztransfer möglich, welcher im Wirkmechanismus von D-IVA/TEZ/VNZ begründet ist: Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) für D-IVA/TEZ/VNZ wird bei CF das Vorliegen einer CFTR-Mutation, die gemäß den *In-vitro*-Daten in FRT-Zellen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen.

In *In-vitro*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass neben der F508del-Mutation auch bei Vorliegen etlicher weiterer Mutationen der Chloridionentransport des CFTR-Proteins durch die Tripel-Kombination deutlich verbessert werden kann (1). Dabei ist hervorzuheben, dass weitere Mutationen im FRT *In-vitro*-Assay ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen (davon sind 31 Mutationen publiziert (5)), für die kein Ansprechen auf die zVT IVA/TEZ/ELX beobachtet wurde, wobei alle Mutationen, die auf die zVT ansprachen, auch Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigten. Somit stellt D-IVA/TEZ/VNZ einen stärkeren CFTR-Modulator dar als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Um ein klinisches Ansprechen sehr sicher voraussagen zu können, ist der Schwellenwert für ein Ansprechen im *In-vitro*-Assay jedoch konservativ gewählt. Dies bedeutet, dass in der klinischen Praxis auch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei den betreffenden Mutationen zu einem Ansprechen führen kann, auch wenn dies *in vitro* aufgrund der konservativen Schwelle nicht beobachtet wurde (1).

Ein Beispiel stellt die Mutation R1066C dar. Für diese Mutation konnte – trotz des Nichtüberschreitens des Schwellenwertes im *In-vitro*-Assay für die zVT – im Rahmen des französischen Compassionate Use Programms (86) konsistent klinisches Ansprechen (Reduktion der Schweißchloridkonzentration, Verbesserung der Lungenfunktion) gezeigt werden. D-IVA/TEZ/VNZ zeigte hingegen – als stärkerer CFTR-Modulator – ein Ansprechen im *In-vitro*-Assay durch Überschreiten des Schwellenwertes. Gleichzeitig ist zu betonen, dass diese weiteren Mutationen, die im FRT *In-vitro*-Assay nur ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen, als Nicht-Klasse-I-Mutationen von der Zulassung für IVA/TEZ/VNZ abgedeckt sind, da beide CFTR-Modulatoren für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zugelassen sind (1, 87).

Die umfassende Wirksamkeit der Tripel-Kombination wird durch die synergistische Wirkweise der Wirkstoffe ermöglicht. Die CFTR-Korrektoren wie Tezacaftor und Vanzacaftor erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, zusätzlich zu vielen mutierten Proteinversionen, auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist (88, 89). Die Bindung der Korrektoren Vanzacaftor und Tezacaftor führt also zu einer Stabilisierung des CFTR-Proteins insgesamt, was die Vielzahl der durch diese Kombination stabilisierten Mutationen erklärt. Zudem erhöht Deutivacaftor die Offenwahrscheinlichkeit von normalem CFTR-Protein, was dessen Funktion erhöht (6). Insgesamt können also grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets sowohl von der Therapie mit CFTR-Korrektoren als auch -Potentiatoren profitieren.

Auch hier ist die Konstellation hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Evidenzlage zwischen der aktuellen Nutzenbewertung für D-IVA/TEZ/VNZ und dem Nutzenbewertungsverfahren für IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2025 (90) und Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2025 (83, 84) vergleichbar.

Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl der dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen in einer Studie untersucht werden können. Somit verbleibt, wie im Fall von IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet, eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine der in der Studie VX20-121-103 untersuchten Mutationen aufweisen. Es ist daher angemessen, auch bei der Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ im vorliegenden Anwendungsgebiet die beschriebenen Unsicherheiten in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit einfließen zu lassen (90).

Somit ergibt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie VX20-121-103 für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (non-(F/MF)-Mutationsgruppe), ein **Anhaltspunkt** für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammengefasst zeigt sich, dass entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren die Übertragbarkeit der Daten von CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation auf Patientinnen und Patienten mit CF im Alter ab 6 Jahren mit derselben Mutation bzw. anderen Genotypen, die nicht in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten, aus den folgenden Gründen gegeben ist:

- Die CF ist eine progressive, multisystemische Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation der Krankheitslast. Sie entsteht durch Mutationen im CFTR-Gen, welche Störungen im CFTR-Chloridkanal von Epithelzellen zur Folge haben. Diese Pathophysiologie ist für alle Altersgruppen identisch. So ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patientinnen und -Patienten identische pathophysiologische Charakteristika (54, 75).

- Sowohl der CFTR-Korrektor-Effekt von Vanzacaftor bzw. Tezacaftor als auch der CFTR-Potentiator-Effekt von Deutivacaftor führen zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen bei normalem CFTR-Protein sowie bei einer Vielzahl von mutierten CFTR-Proteinen (1, 6).

- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX-21-121-105 gezeigt werden (6).

- In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 konnten statistisch signifikante Vorteile von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren gezeigt werden, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation sowie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer non-(F/MF)-Mutation begründen.

- Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht in den verschiedenen Altersgruppen, somit ist auch hier von einer altersübergreifenden Wirksamkeit auszugehen. Dies wird durch die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3). Darüber hinaus zeigte keine der Subgruppenanalysen bezüglich des Alters (<18 Jahre, ≥18 Jahre) in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 eine fazitrelevante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11).

- Die zVT für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und die für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ist über alle Mutationen des Anwendungsgebiets hinweg identisch: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung eines Evidenztransfers auf jüngere Patientinnen und Patienten sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Eine Übertragung der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation aufweisen) und VX20-121-103 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen), auf alle Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen ist daher möglich und angezeigt.

Der G-BA akzeptierte bereits in der Indikation CF (46, 48-54, 72-77) sowie in verschiedenen anderen Anwendungsgebieten (78-82) einen Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten auf ein jüngeres Patientenkollektiv. Dazu zählt auch die im Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2025 im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommene Übertragung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX aus der Studie VX21-445-124 bei 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen auf Kinder im Alter von ≥2 bis <6 Jahren (83, 84). Im Fall von D-IVA/TEZ/VNZ liegt hinsichtlich des Anwendungsgebiets und der Evidenzlage eine identische Fallkonstellation vor. Daher trifft die vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX dargelegte Begründung vom 16. Oktober 2025 für die Übertragbarkeit der Ergebnisse uneingeschränkt auch in der aktuellen Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie VX20-121-104 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen zu (84, 85).

Auch bezüglich des mutationsübergreifenden Evidenztransfers ist die Konstellation hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Evidenzlage zwischen der aktuellen Nutzenbewertung für D-IVA/TEZ/VNZ und dem Nutzenbewertungsverfahren für IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2025 (90) und Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2025 (83, 84) vergleichbar. Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl der dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen in einer Studie untersucht werden können. Somit verbleibt, wie im Fall von IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet, eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine der in der Studie VX20-121-103 untersuchten Mutationen aufweisen. Es ist daher angemessen, auch bei der Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ im vorliegenden Anwendungsgebiet die beschriebenen Unsicherheiten in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit einfließen zu lassen (90).

Der G-BA und das IQWiG akzeptierten in der Indikation Hepatitis C für die Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin einen Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten sowie anderen Genotypen, obwohl die Genotypen unterschiedliche Krankheitsbilder

zeigen und nicht für alle Patientengruppen Daten zur Verfügung standen (91, 92). Das IQWiG begründete dies mit dem Vorliegen einer besonderen Datenlage und mit der Tatsache, dass eine Viruselimination beim Einsatz einer nicht-antiviralen Therapie (z. B. BSC) unwahrscheinlich ist und schlug einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin auch für die jugendliche Patientengruppe eines anderen Genotyps, für die keine Daten vorlagen, vor (92). Auch der G-BA akzeptierte den Evidenztransfer und vergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der G-BA begründete die Akzeptanz des Evidenztransfers zum einen mit dem Bewertungsbericht der EMA, in welchem die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen beschrieben wurden, und zum anderen mit Studienergebnissen von erwachsenen Patientinnen und Patienten (91)).

Auch die EMA hat die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren herangezogen (71). Durch die breite Zulassung von D-IVA/TEZ/VNZ bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz (1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse zweier RCT von hoher Qualität (VX20-121-102 und VX20-121-103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien weisen insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglichen für Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, den direkten Vergleich zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und der zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dabei wurden in der Studie VX20-121-102 Patientinnen und Patienten untersucht, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe). Entsprechend der MF-Mutationsdefinition gehören die Patientinnen und Patienten der Studie VX20-121-102 zu den Patienten mit generell schwerem, rapide progredientem Krankheitsverlauf. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten – in Folge ihrer minimalen CFTR-Funktion, evident auch durch die hohen Schweißchloridwerte weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L – von einem besonders schweren klinischen Phänotyp betroffen (36, 93).

Die Studie VX20-121-103 untersuchte Patientinnen und Patienten, die entweder homozygot für die F508del-Mutation, oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (non-(F/MF)-Mutationsgruppe). Da das klinische Bild der Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr heterogen ist, können bezüglich des Schweregrads und der Geschwindigkeit der Progression der CF keine allgemeinen Aussagen getroffen werden (36, 94). Somit bildet die Patientenpopulation der Studie VX20-

121-103 ein heterogeneres klinisches Bild ab, das jedoch auch Patientinnen und Patienten mit einer schweren Krankheitsmanifestation beinhaltet.

Ergänzend zu den beiden Hauptstudien werden die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine dreiteilige (Teil A, Teil B, Teil C), multizentrische, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non F) aufweisen. Die Studie VX20-121-104 ist aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch wird sie ergänzend als Evidenz herangezogen, da sie wertvolle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten liefert und sowohl den unmittelbaren Behandlungseffekt nach der Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ als auch die Wirksamkeit im längerfristigen Verlauf abbildet und damit insgesamt zu einer aussagekräftigen Bewertung beiträgt.

Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX aufgrund der Verblindung und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT in den beiden Hauptstudien nicht untersucht werden konnte. In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, wird dieser Vorteil im Hinblick auf Therapiebelastung und Anwenderfreundlichkeit dagegen deutlich. Die vereinfachte Einnahme geht darüber hinaus in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz einher, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Sowohl in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 als auch in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 traten keine Todesfälle auf. Die Daten einer Überlebenszeit-Modellierung mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ veranschaulichen, wie die Lebenserwartung für Patientinnen und Patienten, die mit einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu IVA/TEZ/ELX noch weiter gesteigert werden kann. So beträgt das mediane vorhergesagte Überleben mit D-IVA/TEZ/VNZ 76,02 Jahre, während unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX ein medianes Überleben von 74,46 Jahren zu erwarten ist. Dies entspricht einer medianen Verlängerung der Lebensdauer um 1,6 Jahre und damit einer relativen Steigerung der medianen Lebenserwartung um 2%. Diese Analyse legt nahe, dass die verbesserte Wiederherstellung der CFTR-Funktion mit D-IVA/TEZ/VNZ die langfristige Überlebensrate weiter verbessern wird, sodass Patientinnen und Patienten, die ab 6 Jahren mit der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ beginnen, eine nahezu normale Lebenserwartung erreichen können (95). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr um mindestens 1,6 Jahre, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der

zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation.

Die Daten der Studie VX20-121-102 ergaben für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe in der Kategorie **Morbidität** für die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zVT IVA/TEZ/ELX insgesamt einen Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser ist vor allem in dem drastisch verringerten Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder eine i.v. Antibiotikatherapie erfordern, sowie der statistisch signifikanten Verringerung des Risikos einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose in Form eines SUE begründet. Darüber hinaus basiert er auf der ausgeprägten Reduktion der Schweißchloridkonzentration und der damit eingehenden Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level, Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Es ist davon auszugehen, dass bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine weiteren Schäden aufgrund der unzureichenden CFTR-Funktion akkumuliert werden und das Fortschreiten der Krankheit somit, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung, höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten wird. Auch konnte ein Erhalt der adäquaten Wachstumsparameter und des adäquaten Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Die Daten der Studie VX20-121-103 ergaben für die Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe aufgrund der deutlichen Reduktion der Schweißchloridkonzentration und der damit einhergehenden Verbesserung der CFTR-Funktion einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Kategorie **Morbidität**. Auch in dieser Patientengruppe konnte darüber hinaus ein Erhalt der adäquaten Wachstumsparameter und des adäquaten Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe und der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in den Studien VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Endpunkte der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist zu beachten, dass bei der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ nur einmal täglich die Einnahme des Arzneimittels erforderlich ist, während bei der zVT IVA/TEZ/ELX zweimal täglich Tabletten eingenommen werden müssen. Dieser Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ konnte in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 aufgrund der Anpassung des Behandlungsregimes an die zVT, um eine Verblindung der Studienteilnehmenden und der Endpunkterheber zu ermöglichen, allerdings nicht untersucht werden.

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte der Vorteil der

einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX gezeigt werden. So ergab die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ sowohl in der F/MF-Mutationsgruppe als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine relevante Erhöhung der mittleren Punktzahlen in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R und in der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM, was eine geringere Therapielast bzw. eine höhere Patientenzufriedenheit und damit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufzeigt. Die vereinfachte Einnahme geht darüber hinaus in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz einher, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Für die Kategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegt daher sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** vor.

Sowohl für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe demonstrierten die Sicherheitsendpunkte eine sehr gute Vergleichbarkeit der beiden Behandlungen.

Für die Kategorie **Sicherheit/Verträglichkeit** ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie, der konsistenten pharmakokinetischen Exposition sowie des identischen Wirkprinzips kann von einer Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren ausgegangen werden. Für D-IVA/TEZ/VNZ liegt hinsichtlich des Anwendungsgebiets und der Evidenzlage dieselbe Fallkonstellation vor wie bei der vom G-BA im Beschluss vom 16. Oktober 2025 zu IVA/TEZ/ELX vorgenommenen Übertragung des Zusatznutzens von 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen auf Kinder im Alter von ≥2 bis <6 Jahren (83, 84). Die dort dargelegte Begründung zur Übertragbarkeit ist daher uneingeschränkt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie VX20-121-104 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen anwendbar (84, 85).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren untersucht wurde, auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren wird auch durch die in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) beobachtete vergleichbare Wirksamkeit und die Bestätigung des sehr guten Sicherheitsprofils unterstützt. Darüber hinaus zeigte keine der Subgruppenanalysen bezüglich des Alters (<18 Jahre, ≥18 Jahre) in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Aufgrund des mutationsübergreifenden Wirkprinzips von D-IVA/TEZ/VNZ ist davon auszugehen, dass die beschriebenen Ergebnisse grundsätzlich auf alle Patientinnen und Patienten, deren Mutation nicht in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt

werden konnten, übertragbar sind. Dabei ist hervorzuheben, dass weitere Mutationen im FRT *In-vitro*-Assay ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen (davon sind 31 Mutationen publiziert (5)), für die kein Ansprechen auf die zVT IVA/TEZ/ELX beobachtet wurde, wobei alle Mutationen, die auf die zVT ansprachen, auch Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigten (1). Gleichzeitig sind diese weiteren Mutationen, die im FRT *In-vitro*-Assay nur ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen, als Nicht-Klasse-I-Mutationen von der Zulassung für IVA/TEZ/VNZ abgedeckt, da beide CFTR-Modulatoren für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zugelassen sind. Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl der dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen in einer Studie untersucht werden können. Somit verbleibt, wie im Fall von IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet, eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine der in der Studie VX20-121-103 untersuchten Mutationen aufweisen. Es ist daher angemessen, auch bei der Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ im vorliegenden Anwendungsgebiet die beschriebenen Unsicherheiten in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit einfließen zu lassen (90).

In der Gesamtschau können, unter Berücksichtigung der identischen zVT, die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (Studie VX20-121-102, F/MF-Mutationsgruppe) sowie der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Studie VX20-121-103, non-(F/MF)-Mutationsgruppe), für alle Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation herangezogen werden.

Somit ergibt sich auf Basis der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sowie der Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen sowie ab 6 Jahren mit anderen Genotypen, die Teil des Anwendungsgebiets sind, jedoch nicht von den pivotalen Studien abgedeckt wurden, für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen. Es liegt ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von D-IVA/TEZ/VNZ für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose vor, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe) im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX. Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (non-(F/MF)-Mutationsgruppe), ergibt sich ein **Anhaltspunkt** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Das Arzneimittel Alyftrek® ist eine Fixkombination der Wirkstoffe Deutivacaftor, Tezacaftor, und Vanzacaftor (1). Das im vorliegenden Nutzendossier dargestellte Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation

im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (1). Bei der Tripel-Kombinationstherapie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung für seltene Leiden (Orphan Drug), entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2, 3), welches die Umsatzschwelle in Höhe von 30 Millionen Euro gemäß § 35a, Absatz 1, Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V überschritten hat. Die vorliegende Nutzenbewertung hat daher das Ziel, den Zusatznutzen der Tripel-Kombinationstherapie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) abzuleiten.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden im hier vorliegenden Dossier zum einen die randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 für CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren herangezogen. Zum anderen werden aus der 2-teiligen (Teil A und Teil B), einarmigen und offenen Phase-III-Multikohorten-Studie VX21-121-105 für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren die Daten aus Teil B, Kohorte 1 für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren herangezogen.

Ergänzend werden die Daten aus Teil A der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104, welche die Patientinnen und Patienten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 einschloss, sowie aus Teil A, Kohorte 1 der offenen Verlängerungsstudie VX22-121-106, welche die Teilnehmenden aus Teil B, Kohorte 1 der Studie VX21-121-105 einschloss, dargestellt.

Die Darstellung erfolgt jeweils anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor entspricht der in der Zulassung definierten Population:

Alyftrek-Tabletten werden angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (1).

Intervention

Bei der für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren zugelassenen Intervention Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor handelt es sich um eine orale Therapie mit einer gewichtsabhängigen Dosierung. Unter einem Körpergewicht von 40 kg werden drei Filmtabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit je 50 mg/20 mg/4 mg eingenommen. Ab einem Körpergewicht von 40 kg werden zwei Filmtabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg eingenommen. Jede Dosis sollte als Ganzes einmal täglich ungefähr zur gleichen Zeit und mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (1).

Vergleichstherapie

Als zVT für Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wird auf Grundlage des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 09.04.2026 (4) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (im Folgenden IVA/TEZ/ELX) herangezogen.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant betrachtet:

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle (im Rahmen der Sicherheit erhoben)

Morbidität

- Pulmonale Exazerbationen (PEx)
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung (nur in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103)
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung (nur in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103)
    - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
    - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1))
    - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1))

  - Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1))

- Lungenfunktion
  - Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)
  - Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ (nur in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
- Schweißchloridkonzentration
  - Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L
- Wachstumsparameter und Ernährungszustand
  - Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores gegenüber Baseline (nur in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
  - Absolute Veränderung der Körpergröße gegenüber Baseline (nur in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
  - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline (nur in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
- Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) (In den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) wurde die CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren, die CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer verwendet. In der Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde die Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren sowie die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer genutzt. In der Verlängerungsstudie VX22-121-106

(Teil A, Kohorte 1) wurde die CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, für Kinder von 12 und 13 Jahren, für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer verwendet)

- Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen
  - Atmungssystem
  - Gewichtsprobleme
  - Gastrointestinale Symptome

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) (In den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) wurde die CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren, die CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und die CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer verwendet. In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde die Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren sowie die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer genutzt. In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde die CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, für Kinder von 12 und 13 Jahren, für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer verwendet)
  - Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen
    - Körperbild
    - Essstörungen
    - Gefühlslage
    - Subjektive Gesundheitseinschätzung
    - Körperliches Wohlbefinden
    - Therapiebelastung
    - Vitalität
    - Rollenfunktion (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
    - Soziale Einschränkungen
    - Schulaktivitäten

- Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A))
    - Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen
        - Wirksamkeit
        - Nebenwirkungen
        - Anwenderfreundlichkeit
        - Gesamtzufriedenheit

Sicherheit/ Verträglichkeit

- Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE), die während der Behandlung auftraten:
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE nach SOC und PT:
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE) nach SOC und PT

Eine genaue Auflistung der Endpunkte mit der entsprechenden Operationalisierung befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Datenquellen

VX20-121-102 und VX20-121-103

Die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sind randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren. Die Studie VX20-121-102 beinhaltete Patientinnen und Patienten, die heterozygot für F508del-Mutationen sind und eine Minimalfunktionsmutation (MF) aufweisen. Die Studie VX20-121-103 untersuchte Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation oder eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprechende CFTR-Mutation aufweisen.

Die Behandlungsdauer der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 belief sich auf 52 Wochen. Beide Studien bestanden aus einer 28-tägigen Screeningphase (Tag -56 bis Tag -29), einer 28-tägigen Run-in-Phase (Tag -28 bis Tag 1), einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einem 28-tägigen Safety-Follow-Up. Alle Patientinnen und Patienten, die an der Run-in-Phase teilnahmen, erhielten zunächst einmal täglich 200 mg Elexacaftor, 100 mg Tezacaftor und alle 12 Stunden 150 mg Ivacaftor. Nach Abschluss der Run-in-Periode wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert (1:1) einer Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor oder einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zugeteilt. Außerdem erfolgte die Randomisierung in beiden Studien stratifiziert nach dem Alter bei der ersten Visite (<18 versus ≥18 Jahre), dem prozentual vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumen (FEV_1%), das während der Run-in-Phase bestimmt wurde (<70 versus ≥70%), der Schweißchloridkonzentration (<30 versus ≥30 mmol/L) und der vorherigen Anwendung eines CFTR-Modulators (ja versus nein). In der Studie VX20-121-103 wurde zusätzlich nach dem Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend) stratifiziert.

Der Vorteil der Einmalgabe von D-IVA/TEZ/VNZ konnte in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 aufgrund der Anpassung des Behandlungsregimes an die zVT, um eine Verblindung der Studienteilnehmenden und der Endpunkterheber zu ermöglichen, nicht untersucht werden.

Verlängerungsstudie VX20-121-104

Die Studie VX20-121-104 ist eine dreiteilige (Teil A, Teil B, Teil C), multizentrische, offene Phase-III-Verlängerungsstudie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non F) aufweisen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die den letzten Besuch des Behandlungsabschnitts einer der vorangegangenen

Hauptstudien VX20-121-102 oder VX20-121-103 abgeschlossen hatten und die jeweiligen Auswahlkriterien erfüllten.

Die Gesamtdauer der Studie beträgt 196 Wochen. Teil A der Studie, welcher im vorliegenden Nutzendossier herangezogen wird, umfasst einen 96-wöchigen Behandlungsabschnitt. Patientinnen und Patienten, die diesen Abschnitt vollständig absolvierten und die Eignungskriterien erfüllten, können im Anschluss weitere 48 Wochen an Teil B teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die den Behandlungsabschnitt in Teil B beenden und ebenfalls die Eignungskriterien erfüllen, haben die Möglichkeit, an Teil C teilzunehmen, der weitere 48 Wochen umfasst. Für alle Patientinnen und Patienten schließt sich nach der letzten Gabe des Prüfpräparats ein 4-wöchiges Safety-Follow-Up an.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen lediglich die Daten aus Teil A der Studie vor. Daher wird für das vorliegende Nutzendossier ausschließlich Teil A der Studie herangezogen.

VX21-121-105

Die Studie VX21-121-105 ist eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische offene Phase-III-Multikohorten-Studie (Kohorte 1-3) zur Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprechenden-Mutation im CFTR-Gen. Die Teile A und B beinhalten insgesamt drei Kohorten, die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren (Kohorten 2) und im Alter von 1 bis unter 2 Jahren (Kohorte 3) umfassen. Teil A (Kohorte 1) untersuchte die Sicherheit und Pharmakokinetik von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor von Patientinnen und Patienten im Alter 6 bis 11 Jahren und bestand aus einer 28-tägigen Screeningphase, einer 22-tägigen Behandlungsphase und einem 28-tägigen Safety-Follow-Up. Teil B (Kohorte 1) der Studie VX21-121-105, welcher im vorliegenden Nutzendossier herangezogen wird, untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten von 6 bis 11 Jahren.

Teil B (Kohorte 1) bestand aus einer 28-tägigen Screeningphase (Tag -56 bis Tag -29), einer 28-tägigen Run-in-Phase (Tag -28 bis Tag 1), einer 24-wöchigen Behandlungsphase und einem 28-tägigen Safety-Follow-Up. Patientinnen und Patienten, die an Teil A (Kohorte 1) teilnahmen, durften auch an Teil B (Kohorte 1) teilnehmen, sofern sie die Zulassungskriterien erfüllten. Nach Abschluss der Behandlung in Teil A (Kohorte 1) wurde von einem internen Vertex-Team eine Überprüfung der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sowie der verfügbaren PK-Daten durchgeführt, um die Dosierungen und Gewichtsgrenzwerte für Teil B (Kohorte 1) festzulegen. Bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine stabile Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhielten, entfiel die Run-in-Periode von Teil B (Kohorte 1) und sie traten innerhalb von 28 Tagen nach dem Screening-Besuch in den Behandlungszeitraum ein.

Verlängerungsstudie VX22-121-106

Die Studie VX22-121-106 ist eine zweiteilige (Teil A, Teil B), multizentrische, offene Phase-III-Multikohorten-Verlängerungsstudie (Kohorte 1-3) zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie, mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutation im CFTR Gen. Die Teile A und B umfassen insgesamt drei Kohorten: Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 2) sowie im Alter von 1 bis unter 2 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 3). Patientinnen und Patienten, die den letzten Besuch des Behandlungsabschnitts der vorangegangenen Hauptstudie VX21-121-105 absolvieren und die jeweiligen Auswahlkriterien erfüllen, können in die Studie eingeschlossen werden.

Für Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 beträgt die Gesamtdauer der Studie 196 Wochen ab der ersten Gabe des Prüfpräparats. Teil A der Studie umfasst einen 96-wöchigen Behandlungsabschnitt. Patientinnen und Patienten der Kohorte 1, die den letzten Besuch des Behandlungsabschnitts in Teil A absolvieren und die Eignungskriterien erfüllen, können optional an Teil B teilnehmen, der weitere 96 Wochen umfasst. Für alle Patientinnen und Patienten schließt sich nach der letzten Gabe des Prüfpräparats ein 4-wöchiges Safety-Follow-Up an.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen lediglich die Daten aus Teil A der Studie vor. Daher wird für das vorliegende Nutzendossier ausschließlich Teil A, Kohorte 1 der Studie herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung

nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen oder Patientinnen und Patienten unter 6 Jahren oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und <40 kg: • einmal täglich drei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor 50 mg/ Tezacaftor 20 mg/ Vanzacaftor 4 mg Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und ≥ 40 kg: • einmal täglich zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor 125 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Vanzacaftor 10 mg	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Vergleichs-therapie	Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und <30 kg: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und ≥30 kg: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	E3	Andere Vergleichstherapien	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer	E6	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Publikations-typ	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8
a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels (1).

Vergleichstherapie

Als zVT für Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen., ist der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu bestimmen.

Endpunkte

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der CF.

Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp

Es wird nach RCT gesucht, um den höchstmöglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der EMA zur Zulassung neuer Arzneimittel bei CF (96).

Publikationstyp

Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern diese zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Da die identifizierten RCT VX20-121-102 und VX20-121-103 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren einschloss und für Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren keine RCT identifiziert wurde, wurde eine Recherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit Kindern zwischen 6 und 11 Jahren durchgeführt, um das Anwendungsgebiet vollständig abzudecken.

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6–11 Jahren)

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Population	Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen. oder Patientinnen und Patienten mit einem Alter von <6 oder >11 Jahren oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und <40 kg: • einmal täglich drei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor 50 mg/ Tezacaftor 20 mg/ Vanzacaftor 4 mg Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren und ≥ 40 kg: • einmal täglich zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor 125 mg/	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
	Tezacaftor 50 mg/ Vanzacaftor 10 mg			
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Klinische Studien	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, Phase I-Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer	E6	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikations-typ	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8

a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Die in Tabelle 4-3 genannte Population der Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels (1).

Vergleichstherapien

Eine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie erfolgt nicht.

Endpunkte

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der CF.

Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp

Es wird zusätzlich auch nach klinischen Studien ohne Einschränkung des Studientyps gesucht, um die Vollständigkeit der Evidenz zu gewährleisten. Ausgeschlossen werden in diesem Fall: Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, Phase I-Studien.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der EMA zur Zulassung neuer Arzneimittel bei CF (96).

Publikationstyp

Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern diese zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Da bei der Recherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel die Studie VX21-121-105 sowie deren Verlängerungsstudie VX22-121-106 identifiziert wurde, wurde auch eine Recherche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor jeglichen Evidenzgrads mit Kindern zwischen 6 und 11 Jahren durchgeführt.

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6–11 Jahren)

	Einschlusskriterium	**Einschluss-grund**	**Ausschlusskriterium**	**Ausschluss-grund**
Population	Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen	E1	Patientinnen und Patienten mit CF, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen oder Patientinnen und Patienten mit einem Alter von <6 oder >11 Jahren oder Personen ohne CF	A1
Intervention	Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und <30 kg: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden Für Patientinnen und Patienten von 6 bis <12 Jahren und ≥30 kg: • einmal täglich zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg (morgens) plus eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden	E2	Andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	A2
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung	A3

	Einschlusskriterium	Einschluss-grund	Ausschlusskriterium	Ausschluss-grund
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	Klinische Studien	E5	Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, Phase I-Studien	A5
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen Behandlungsdauer	E6	Weniger als 24 Wochen Behandlungsdauer	A6
Studienstatus	Studie abgeschlossen[a]	E7	Studie noch nicht abgeschlossen und Ergebnisse liegen noch nicht vor	A7
Publikations-typ	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A8

a: Im Rahmen der Recherchen werden auch Studien berücksichtigt, die laufend sind und/oder für die Ergebnisse aus Interimsanalysen vorliegen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründung der einzelnen Kriterien

Patientenpopulation

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, entsprechen der Zulassungs- und damit der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels. Die in Tabelle 4-4 genannte Population der Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, entspricht damit einer Teilpopulation der Zielpopulation.

Intervention

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie (87).

Vergleichstherapien

Eine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie erfolgt nicht.

Endpunkte

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der CF.

Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp

Es wird zusätzlich auch nach klinischen Studien ohne Einschränkung des Studientyps gesucht, um die Vollständigkeit der Evidenz zu gewährleisten. Ausgeschlossen werden in diesem Fall: Case Reports, Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, Phase I-Studien.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht den Vorgaben der EMA zur Zulassung neuer Arzneimittel bei CF (96).

Publikationstyp

Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern diese zusätzliche Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet erfolgt in den folgenden Datenbanken:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)

Bei Recherchen nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT wird in denselben Datenbanken gesucht. Diese Recherchen wurden schließlich nur für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren durchgeführt, da für diese Altersgruppe keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde.

Es wird in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der Recherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet wird in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

- ClinicalTrials.gov
- European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)
- Clinical Trials Information System (CTIS)

Da für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde für diese Altersgruppe zusätzlich eine Suche nach Studien mit der zVT durchgeführt.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben. Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

Im Suchportal der EMA (Clinical Data) wird gezielt nach zusätzlicher Information in Form von Studienergebnissen für Studien gesucht, die durch die Recherche in den Literaturdatenbanken sowie in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Internetseite des G-BA wird nach in der Literaturrecherche und Studienregistersuche identifizierten relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Indikation durchsucht. Als relevant gelten hierbei die Studien, auf denen die Nutzenbewertung beruht.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Daher wird die Suche auf der Internetseite des G-BA nur für die in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studien durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer werden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung hin beurteilt (siehe Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2) und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer werden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte werden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, falls sie als relevant eingestuft werden. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wird für die Treffer aus den Studienregistern bzw. der Internetseite des G-BA angewendet. Diese zusätzlichen Quellen werden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*

– Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F, auf Studien- sowie auf Endpunktebene für eingeschlossene RCT.

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials – soweit zutreffend – ebenfalls anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Darstellung von RCT erfolgt entsprechend der Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (Flow-Charts) beschrieben.

Im Falle des Einschlusses nicht randomisierter Studien oder sogenannter weiterer Untersuchungen werden diese ebenfalls anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements – sofern die einzelnen Items zutreffen – beschrieben und in Anhang 4-E aufgeführt. Informationen zu den Items werden den Studienunterlagen entnommen.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Charakteristika der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) werden anhand demografischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast, die jeweils zu Studienbeginn (Baseline) erhoben wurden, beschrieben. Folgende Charakteristika werden in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A), VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) dargestellt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Gebärfähigkeit (ja, nein)
- Alter zu Baseline der Hauptstudie (MW±SD, Median, Spanne)
- Altersgruppe beim Screening (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A) relevant: 12 bis <18 Jahre oder ≥18 Jahre)

- Abstammung (weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, Indigene aus den USA oder Alaska, Einheimische Hawaiis oder sonstige pazifische Inselbewohner, andere, mehr als eine Abstammung oder nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)

- Ethnie (hispanisch/lateinamerikanisch, nicht hispanisch/lateinamerikanisch, oder nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen)

- Region (Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A): Nordamerika, Rest der Welt inkl. Europa, Israel, Australien und Neuseeland; Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1): Nordamerika, Rest der Welt inkl. Europa und Australien)

- Körpergewicht zu Baseline der Hauptstudie (MW±SD, Median, Spanne)

- Körpergewicht z-Score zu Baseline der Hauptstudie (nur in Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1): MW±SD, Median, Spanne)

- Gewichtskategorie (nur in Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1): <40 kg oder ≥40 kg)

- Körpergröße zu Baseline der Hauptstudie (MW±SD, Median, Spanne)

- Körpergröße z-Score zu Baseline der Hauptstudie (nur in Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1): MW±SD, Median, Spanne)

- BMI zu Baseline der Hauptstudie (MW±SD, Median, Spanne)

- BMI z-Score zu Baseline der Hauptstudie (Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A): Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre; Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1): alle Patientinnen und Patienten; MW±SD, Median, Spanne)

- FEV_1% Kategorie an Tag -14 der Hauptstudie (<70 oder ≥70)

- FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie (MW±SD, Median, Spanne)

- FEV_1% Kategorie zu Baseline der Hauptstudie (<40, ≥40 bis <70, ≥70 bis ≤90, >90 oder fehlend)

- Schweißchloridkonzentration an Tag -14 der Hauptstudie (nur in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A); <30 mmol/L, ≥30 mmol/L oder fehlend)

- Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie (MW±SD, Median, Spanne)

- Schweißchloridkonzentration Kategorie zu Baseline der Hauptstudie (<30 mmol/L, ≥30 bis <60 mmol/L, ≥60 mmol/L oder fehlend)

- Frühere Verwendung von einem CFTR-Modulator (Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A): ja (Kalydeco, Orkambi, Symdeko/Symkevi, Trikafta/Kaftrio) oder nein; Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1): ja (Kalydeco, Orkambi, Trikafta, Kaftrio) oder nein)

- Genotyp-Gruppe (Studie VX20-121-103: F/F, F/G, F/RF oder auf IVA/TEZ/ELX ansprechrechend/non-F; Studie VX20-121-104 (Teil A) zusätzlich: F/MF); Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1): F/F, F/MF, F/G, F/RF, F/unbekannt oder eine andere auf IVA/TEZ/ELX ansprechrechende Mutation (mit oder ohne F508del))

- CFQ-R RD-Wert zu Baseline der Hauptstudie (In den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde die CFQ-R Kinderversion verwendet; MW±SD, Median, Spanne)

- Frühere Verwendung von Dornase alpha (ja, nein)

- Frühere Verwendung von Azithromycin (ja, nein)

- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja, nein)

- Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie (ja, nein)

- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja, nein)

- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (ja, nein)

Ergänzend werden für die Hauptstudien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) Begleittherapien (Antibiotikatherapie, Physiotherapie, inhalative Medikation und CF-bezogene Medikation) sowie die jeweilige Beobachtungsdauer pro Endpunkt dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-11: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte

Endpunkt	Operationalisierung	VX20-121-102	VX20-121-103	VX21-121-105 Teil B, Kohorte 1[a]	VX20-121-104, Teil A	VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1
Mortalität						
Tod	Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben	X[2]	X[2]	X[2]	X[1]	X[1]
Morbidität						
Pulmonale Exazerbationen (PEx)	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	X[2]	X[2]	X[2]	X	X[2]
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	X	X	X	X	X
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	X	X	X	X	X
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung	X	X	-	-	-
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung	X	X	-	-	-

Endpunkt	Operationalisierung	VX20-121-102	VX20-121-103	VX21-121-105 Teil B, Kohorte 1[a]	VX20-121-104, Teil A	VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“	X[2]	X[2]	X[2]	X[1]	X[1]
	Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	X[2]	X[2]	X[2]	-	-
	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	X[2]	X[2]	X[2]	-	-
	Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	X[2]	X[2]	X[2]	-	-
Lungenfunktion	Absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber Baseline	X[1]	X[1]	X[2]	X[2]	X[2]
	Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline	-	-	X[2]	-	X
Schweißchlorid-konzentration	Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]	X[2]
	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L	X[2]	X[2]	X[2]	X	X
	Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L	X[2]	X[2]	X[2]	X	X
Wachstums-parameter	Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline	X[2]	X[2]	X[2]	X	X[2]
	Absolute Veränderung des BMI z-Score	X[2]	X[2]	X[2]	X	X[2]
	Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline	X[2]	X[2]	X[2]	X	X[2]
	Absolute Veränderung des Körpergewichts	-	-	X[2]	-	X[2]

Endpunkt	Operationalisierung	VX20-121-102	VX20-121-103	VX21-121-105 Teil B, Kohorte 1[a]	VX20-121-104, Teil A	VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1
	z-Score					
	Absolute Veränderung der Körpergröße gegenüber Baseline	-	-	X[2]	-	X[2]
	Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score gegenüber Baseline	-	-	X[2]	-	X[2]
Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)	Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline (Atmungssystem, Gastrointestinale Symptome, Gewichtsprobleme)	X[2]	X[2]	X[2]	X	X/X[2b]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)	Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline (Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, Subjektive Gesundheitseinschätzung, Körperliches Wohlbefinden, Therapiebelastung, Vitalität, Rollenfunktion, Soziale Einschränkungen, Schulaktivitäten)	X[2]	X[2]	X[2]	X	X
Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)	Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline	X[E]	X[E]	-	X	-
Sicherheit						
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	X[2]	X[2]	X[1]	X[1]	X[1]
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit	X[2]	X[2]	X[2]	X[1]	X[1]

Endpunkt	Operationalisierung	VX20-121-102	VX20-121-103	VX21-121-105 Teil B, Kohorte 1[a]	VX20-121-104, Teil A	VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1
auftraten	SUE					
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)	X^2	X^2	X^2	X^1	X^1
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)	X^2	X^2	X^2	X^1	X^1
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	X^2	X^2	X^2	X^1	X^1
UE nach SOC und PT	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT	X^2	X^2	X^2	X^1	X^1
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT	X^2	X^2	X^2	X^1	X^1
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT	X^2	X^2	X^2	X^1	X^1
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT	X^2	X^2	X^2	X^1	X^1

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt, X^E: Explorativer Endpunkt

a: Teil B, Kohorte 1 der Studie VX21-121-105 bewertet die Wirksamkeit, Sicherheit und PK/PD von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor über 24 Wochen.

B: Nur die absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem war ein sekundärer Endpunkt in der Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse bzgl. der patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit herangezogen. Eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4-11.

Mortalität

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen wird im Rahmen der Endpunktkategorie Sicherheit/Verträglichkeit erhoben und während der Studienteilnahme pro Studienarm dargestellt.

Morbidität

Lungenfunktion (FEV_1%)

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert (FEV_1%) beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA; europäische Zulassungsbehörde) für Arzneimittel bei der CF verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV_1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (28). Für die Prognose gilt FEV_1% als die beste allgemein verfügbare Messgröße zur Beurteilung der Lungenerkrankung bei CF und ist daher ein einflussreicher Faktor für die Definition des Krankheitsstadiums und für die Behandlungsentscheidungen (97). Ein FEV_1%-Wert von über 80% gilt dabei als normale Lungenfunktion, 50-79% als moderat reduzierte Lungenfunktion, 30-49% als stark reduzierte Lungenfunktion und kleiner 30% als sehr stark reduzierte Lungenfunktion (98). Jedoch werden Schätzungen des minimalen klinisch bedeutsamen Unterschieds (MCID) auf individueller Ebene bestimmt, da diese von der Krankheitsschwere bzw. der vorherigen Reduktion der Lungenfunktion abhängig ist (99). Die American Thoracic Society/European Respiratory Society empfiehlt, dass die MCID bei Kurzzeitstudien (mehrere Wochen) bei 12% (relative Änderung) und bei Langzeitstudien (mindestens ein Jahr) bei 15% liegen (100). Eine reduzierte Lungenfunktion dient als Morbiditätsfaktor für das Ausmaß der mit CF-assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten klinischen Prädiktor für die mit CF-assoziierte Mortalität dar (10).

Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zum CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor FEV_1% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen und den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (101).

Vertex ist daher der Ansicht, dass es sich beim Endpunkt Lungenfunktion gemessen an der absoluten Veränderung des FEV_1% um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zur Behandlung der die Lunge betreffenden Multiorganerkrankung CF handelt.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie in den Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), VX20-121-104 (Teil A) und VX22-121-106

(Teil A, Kohorte 1) anhand der absoluten Veränderung des FEV_1% über 52 Wochen (VX20-121-102 und VX20-121-103), 24 Wochen (VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)) bzw. weitere 96 Wochen (VX20-121-104 (Teil A) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert der Ausgangsstudie). Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (102) und der European Respiratory Society (103) Die Normierung des FEV_1 erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) (Quanjer et al., 2012 (104)). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet (104) (siehe Operationalisierung des Endpunkts Lungenfunktion (FEV_1%) Abschnitt 4.3.1.3.3).

Lungenfunktion ($LCI_{2,5}$)

In den letzten Jahren erwies sich insbesondere bei Kindern der sogenannte Gasauswaschtest (Multiple-Breath Washout Test, MBW-Test) für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen als geeignet (105). Der MBW-Test – den es als Methode bereits seit über 70 Jahren gibt (106) – ist inzwischen sehr gut erforscht und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist (107). Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) zum Gasauswaschtest (108), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (109). Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich insbesondere für Kinder mit CF der LCI als wichtigster Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (105). Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um ein bestimmtes Markergas (je nach Verfahren unterschiedliche) auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Lungenumsätze bei der Ruheatmung gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5% (ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken (109). Dieser Wert wird als $LCI_{2,5}$ bezeichnet und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt.

Anschaulich ausgedrückt hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme (bzw. mit Markergas markierte) Atemluft zurück als eine gesunde. Mit dem LCI kann sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden (105), ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Insbesondere bei Kindern mit CF hat die Messung des LCI besondere Bedeutung, da deren Lungenfunktion, gemessen mittels Spirometrie (z. B. FEV_1%), oft noch nicht merklich reduziert ist, aber dennoch bereits Veränderungen der Lunge die Ventilationshomogenität beeinträchtigen (erkennbar in bildgebenden Verfahren wie Magnetresonanztomografie oder Computertomografie). Zudem ist bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung generell schwer zu realisieren (105). Darin ist die prinzipielle Patientenrelevanz des LCI begründet.

Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung der CFTR-Modulatoren Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Lumacaftor/Ivacaftor jeweils bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde deutlich, dass der Endpunkt $LCI_{2,5}$ zur Erfassung von frühen Veränderungen der CF in der klinischen Praxis in diesem

Therapiegebiet etabliert ist (110, 111). Auch in der Anhörung des ersten Nutzenbewertungsverfahrens des CFTR-Modulators Lumacaftor/Ivacaftor bei (Klein-)-Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren bestätigten klinische Experten den Einsatz des LCI für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle im Alltag in Deutschland (112). In der Anhörung zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf des besagten Verfahrens betonten klinische Experten die Empfindsamkeit des LCI einerseits bei Komplikation aufgrund mucusbelegter Atemwege und andererseits bei Therapieänderungen, was durch verschiedene Therapiestudien, in denen der LCI als Endpunkt eingesetzt wurde, belegt worden sei (113). Vor diesem Hintergrund wurde der LCI in den vergangenen Nutzenbewertungen für CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen (23, 54, 114)

Für den LCI konnte eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patientinnen und Patienten mit CF gezeigt werden (105); der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5% (115). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (115): So liegt die obere Grenze des normalen Bereichs bei gesunden Erwachsenen bei einem $LCI_{2,5}$-Wert von 7,5 (65), während die obere Grenze des normalen Bereichs bei Schulkindern, abhängig vom verwendetem Test-Equipment, zwischen 7,2 und 7,9 liegt (66).

Bezüglich der Sensitivität ist der LCI mit der Computertomografie vergleichbar und empfindlicher als der FEV_1%. Damit ist er insbesondere für Kinder besonders geeignet (116). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV_1% messbar sind) vorhersagen (117-119) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (105, 116, 119-121). In einer Regressionsanalyse zeigte sich bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der FEV_1% z-Score, der FEF_{25-75} z-Score oder der CFQ-$R_{Resp.}$ (119). Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF- Patientinnen und Patienten mit normalem FEV_1% (119). Auch die Schwere der CF-Mutation, d. h. der Grad der biologisch verfügbaren CFTR-Restaktivität, hat Einfluss auf den LCI, sowohl hinsichtlich dessen Höhe als auch der Progressionsgeschwindigkeit (122). Außerdem korreliert der Parameter mit dem Risiko für eine Lungentransplantation sowie für einen frühen Tod (123). Diese Erkenntnisse belegen, dass der LCI multidimensionale Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patientinnen und Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Klinische CF-Experten sind überzeugt, dass „diese Methode bereits im ersten Lebensjahr sensitiv ist, um Veränderungen und Therapieeffekte nachzuweisen“ (124, 125). Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz dieses Parameters bei Patientinnen und Patienten mit CF, insbesondere bei jüngeren Patientinnen und Patienten.

Durch die mittels LCI gegebene frühere Erkennung und daraus resultierende Interventionsmöglichkeit kann einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig

entgegengewirkt werden. Der weitere Abfall wird verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Prognose bezüglich der Lebenserwartung sogar deutlich erhöht. Somit ist die gemessene Abweichung des LCI vom Normalwert für die Patientinnen und Patienten unmittelbar relevant (126).

Die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie der Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurden anhand der absoluten Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen (Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)) bzw. weitere 96 Wochen (VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert der Ausgangsstudie) dargestellt (siehe Operationalisierung des Endpunkts Lungenfunktion ($LCI_{2,5}$) Abschnitt 4.3.2.3.3.4).

Schweißchloridkonzentration

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das meistverwendete Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen mit ausreichend vorhandenem und funktionsfähigem CFTR-Protein ist der Schweiß aufgrund der Rückresorption von Chlorid im Schweißdrüsengang hypoton, d. h., der Schweiß hat eine niedrige Chloridkonzentration. Bei CF-Patientinnen und -Patienten ist der Ionenkanal durch einen Gendefekt nicht ausreichend vorhanden oder nicht ausreichend in der Lage, Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle abzugeben oder aufzunehmen, was zu einer gestörten Rückresorption von Chlorid und somit zu einer erhöhten Chloridkonzentration im Schweiß führt. Somit stellt die Schweißchloridkonzentration einen direkten Indikator für die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins dar (14, 26, 27, 34-36, 41).

Laut der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnose der Mukoviszidose soll der Schweißchloridtest aufgrund der Verfügbarkeit, der altersunabhängigen Durchführbarkeit, der Kosteneffizienz bei hoher Sensitivität (96,7 %) und Spezifität (99 %) an erster Stelle im Abklärungsprozess bei einem Verdacht auf CF stehen (40).

In einem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung §116b SGV V (ASV-RL) zur Aktualisierung der ASV-RL wurde entschieden, den Schweißtest als diagnostisches Verfahren im Erwachsenenalter bei Verdacht auf Mukoviszidose als abrechenbare Leistung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung aufzunehmen. Darüber hinaus wurde die einmalige Durchführung des Schweißtests vor Einleitung einer CFTR-Modulator-Therapie, sofern der letzte Schweißtest vor mehr als einem Jahr durchgeführt wurde, sowie die einmalige Durchführung des Schweißtests nach der Einleitung einer CFTR-Modulator-Therapie als ergänzendes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität als abrechenbare Leistung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung gemäß ASV-RL aufgenommen (127, 128). Damit ist die Messung der Schweißchloridkonzentration auch laut G-BA ein in der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten etabliertes und anerkanntes Verfahren zur Beurteilung der Effektivität einer CFTR-Modulator-Therapie.

Auch die klinischen Expertinnen und Experten bestätigten in der mündlichen Anhörung im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens als Orphan Drug zu

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor am 08.12.2025 die direkte Korrelation zwischen der Schweißchloridkonzentration und der CFTR-Funktion. Frau Prof. Dr. Fabricius hob stellvertretend für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) hervor, dass es sich dabei um „ein sensibles, direktes Maß für die CFTR-Funktion“ handelt (14).

Beurteilt wird der Schweißchloridtest anhand von Schwellenwerten, die direkte Auswirkungen auf die therapeutische Entscheidungsfindung haben. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Werte über 60 mmol/L sind für CF-Patientinnen und -Patienten bei der Diagnose charakteristisch, während Werte zwischen 30 und 59 mmol/L darauf hindeuten, dass CF möglich ist und weitere Tests erforderlich sind, um die Diagnose zu sichern (40). Insgesamt sind die in den klinischen Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), VX20-121-104 (Teil A) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor verwendeten Schwellenwerte der Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L und <60 mmol/L somit in der klinischen Praxis etabliert und valide. Auch der G-BA hat in früheren Verfahren den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt: Der G-BA führt aus, dass die Schweißchloridwerte „die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln“ (19, 23, 43-54).

Die Wiederherstellung der CFTR-Funktion durch eine Behandlung mit CFTR-Modulatoren wird, wie oben beschrieben, primär anhand der Schweißchloridkonzentration beurteilt. Die Schweißchloridkonzentration von gesunden Genträgern, z. B. gesunden Eltern betroffener Kinder, liegt bei <30 mmol/L. Das heißt, der Basisdefekt wird bei CF-Patientinnen und -Patienten auf das Niveau von gesunden Genträgern normalisiert, wenn unter Therapie eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L erreicht werden kann. Erreicht eine Patientin oder ein Patient eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L, ist die Krankheit labordiagnostisch nicht mehr nachweisbar und es ist davon auszugehen, dass keine weiteren Schäden aufgrund der unzureichenden CFTR-Funktion akkumuliert werden. Das Fortschreiten der Krankheit wird somit, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung, höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten. Weiterhin zeigt eine Studie, dass gesunde Genträger (Carrier Level), mit nur einer Mutation im Vergleich zu gesunden Menschen ohne CF-verursachende Mutation das gleiche Gesamtüberleben und keine Einschränkung der Lungenfunktion aufweisen (39). Abbildung 4-1 verdeutlicht diesen Zusammenhang für das Überleben innerhalb einer dänischen Kohorte. Die Normalisierung des Schweißchloridwerts auf einen Wert, der im Bereich der Allgemeinbevölkerung (<30 mmol/L) liegt, ist demnach eindeutig patientenrelevant.

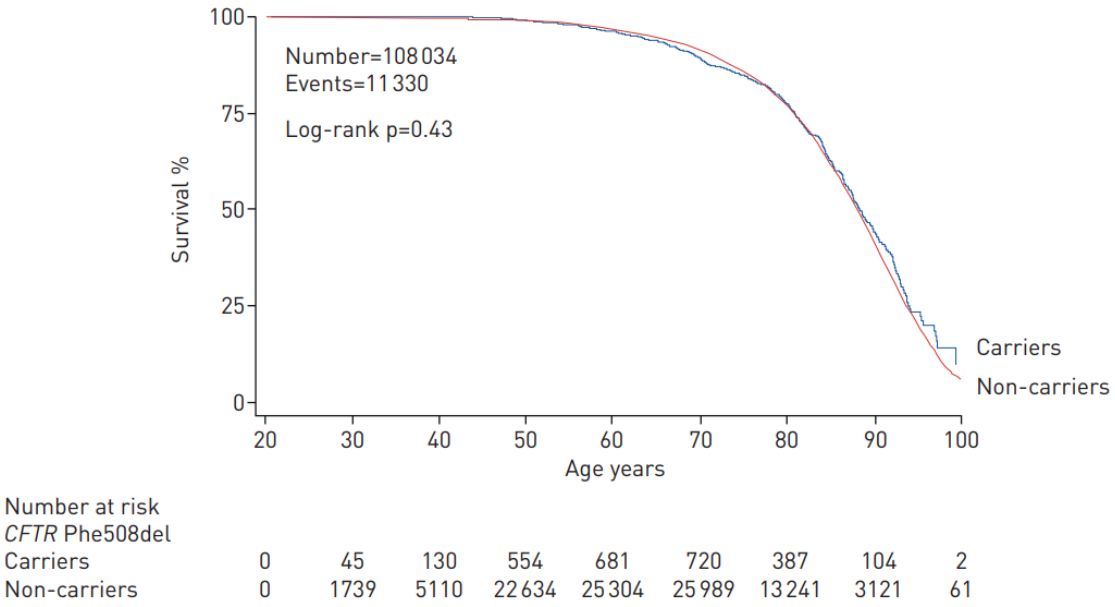


Abbildung 4-1: Überleben von gesunden Menschen ohne CF-verursachende Mutation im Vergleich zu Trägern der F508del-Mutation in der Allgemeinbevölkerung, basierend auf der Copenhagen General Population Study (39).

Eine ähnliche Bedeutung hat das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L. Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist insbesondere wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt; während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40). Es ist zu erwarten, dass das Unterschreiten der diagnostischen Schwelle von 60 mmol/L mit einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression einhergeht, da die CFTR-Funktion so weit verbessert wird, dass sie nicht mehr im für die CF-Diagnose hinreichenden Bereich liegt (26, 27). Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen eine geringere Abnahmerate der Lungenfunktion pro Jahr. Außerdem ist ein Schweißchloridwert von <60 mmol/L mit einer verringerten Mortalität assoziiert (36), was Abbildung 4-2 verdeutlicht.

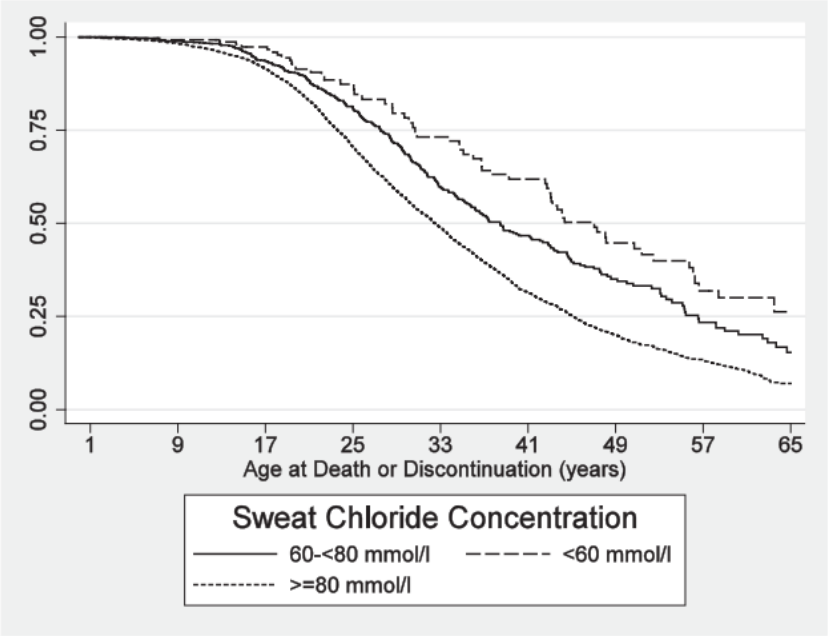


Abbildung 4-2: Mortalität in Abhängigkeit vom Schweißchloridwert zu Baseline (36).

Die Korrelation zwischen der Schweißchloridkonzentration und dem Langzeitüberleben wurde in der mündlichen Anhörung zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor am 08.12.2025 von den klinischen Expertinnen und Experten eindeutig bestätigt (14). So führte Prof. Dr. Schwarz, stellvertretend für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), aus: „Je niedriger [die Schweißchloridkonzentration], desto besser ist die Lebenserwartung“, ein Zusammenhang, der in der klinischen Praxis „auf lange Sicht einen erheblichen Vorteil“ mit sich bringt (14).

Eine aktuelle Studie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren hat durchweg bessere klinische Ergebnisse bei CF-Patientinnen und -Patienten gezeigt, die mit CFTR-Modulatoren behandelt wurden und niedrigere Schweißchloridkonzentrationen erreichten (<30 mmol/L und ≥30 bis <60 mmol/L im Vergleich zu ≥60 bis <80 mmol/L und ≥80 mmol/L). So weisen CF-Patientinnen und -Patienten, die mit CFTR-Modulatoren behandelt werden und niedrigere Schweißchloridkonzentrationen (Indikator für eine verbesserte CFTR-Funktion) von <30 mmol/L (Normalbereich) und <60 mmol/L (diagnostischer Schwellenwert) erreichen, im Durchschnitt verbesserte klinische Ergebnisse auf, darunter eine verbesserte Lungenfunktion, einen besseren BMI (was auf einen besseren Ernährungszustand hindeutet), eine Verringerung der Atemwegsbeschwerden gemäß den von den Patientinnen und Patienten in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R berichteten Beeinträchtigungen (siehe Abbildung 4-3), weniger pulmonale Exazerbationen (siehe Abbildung 4-4) und keinen Rückgang der Lungenfunktion (26, 27). Außerdem zeigen die klinischen Effekte einer CFTR-Modulator-Therapie, dass z. B. die Lungenfunktion sowie die Rate der pulmonalen Exazerbationen bei denjenigen Patientinnen oder Patienten am stärksten verbessert wurden, die einen Schweißchloridwert von <60 mmol/L erreichten (129).

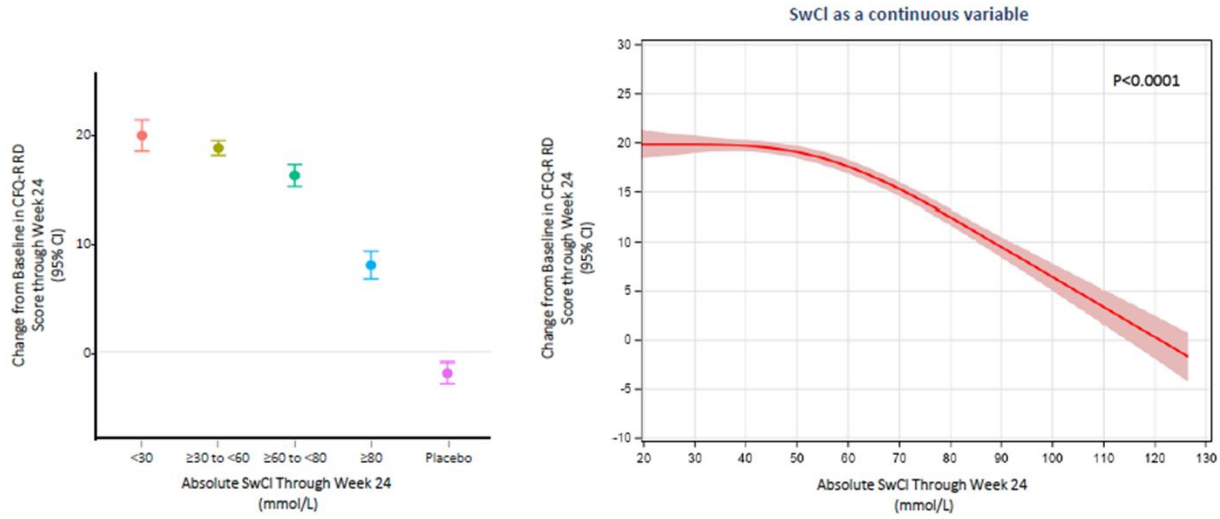


Abbildung 4-3: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der absoluten mittleren Veränderung der Punktzahl des CFQ-R in der Domäne Atmungssystem (27).

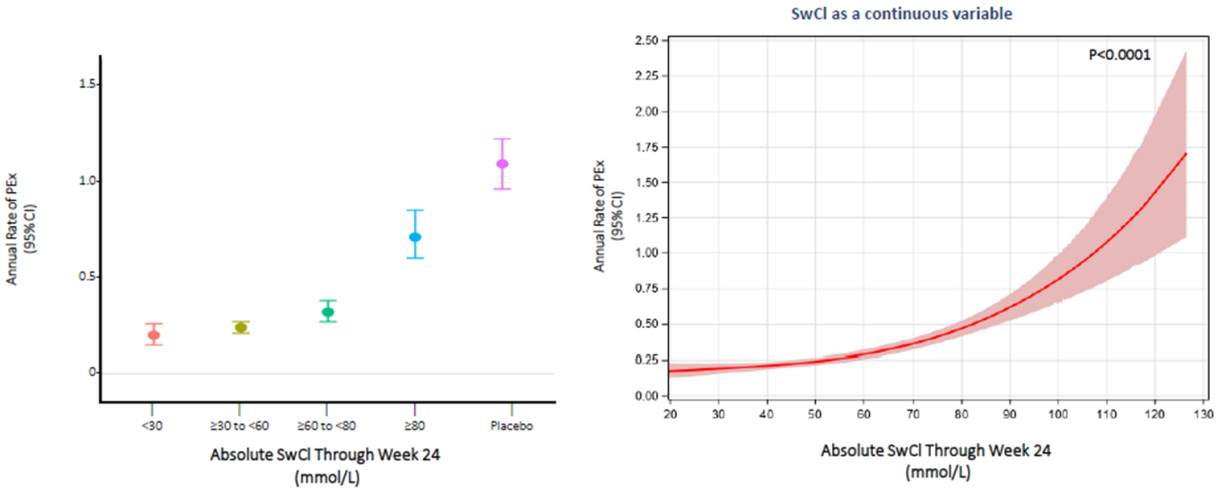


Abbildung 4-4: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der jährlichen Rate pulmonaler Exazerbationen (27).

Dieser Zusammenhang zwischen einer stärkeren Verbesserung der CFTR-Aktivität und besseren klinischen Ergebnissen konnte auch bei CF-Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren beobachtet werden. Die Ergebnisse aus Phase-III-Studien und offenen Verlängerungsstudien mit Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor in dieser Altersgruppe bestätigen und erweitern den bereits für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren beschriebenen Zusammenhang zwischen Schweißchloridkonzentrationen und klinischen Endpunkten. Kinder mit stärkerer Verbesserung der CFTR-Funktion, sichtbar durch niedrigere Schweißchloridkonzentrationen (<30 mmol/L und ≥30 bis <60 mmol/L im Vergleich zu ≥60 bis <80 mmol/L und ≥80 mmol/L) zu Woche 4 bzw. bis Woche 24, erzielten auch größere

numerische Verbesserungen der Lungenfunktion (siehe Abbildung 4-5), einen besseren BMI-z-Score (was auf einen besseren Ernährungszustand hindeutet; siehe Abbildung 4-6), eine Verringerung der Atemwegsbeschwerden gemäß den von den Patientinnen und Patienten in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R berichteten Beeinträchtigungen (siehe Abbildung 4-7), sowie niedrigere jährliche Raten pulmonaler Exazerbationen (siehe Abbildung 4-8). Für alle bewerteten Endpunkte zeigte sich, dass niedrigere erreichte Schweißchloridkonzentrationen mit einem höheren klinischen Nutzen assoziiert waren. Diese Ergebnisse unterstützen die therapeutische Strategie eines frühzeitigen Beginns der CFTR-Modulator-Therapie mit dem Ziel, die CFTR-Funktion möglichst weit in Richtung Normalbereich zu verbessern, um bestmögliche klinische Behandlungsergebnisse zu erzielen (130).

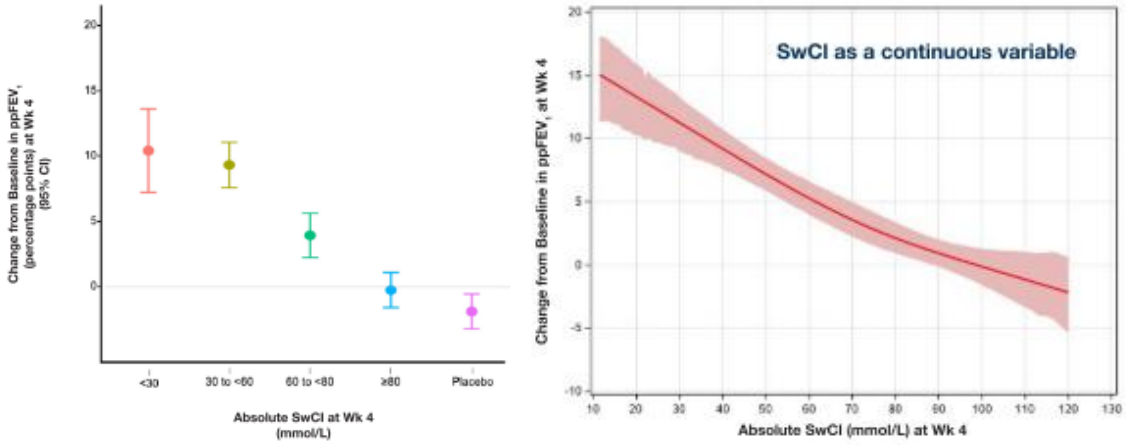


Abbildung 4-5: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der absoluten mittleren Veränderung Lungenfunktion (130).

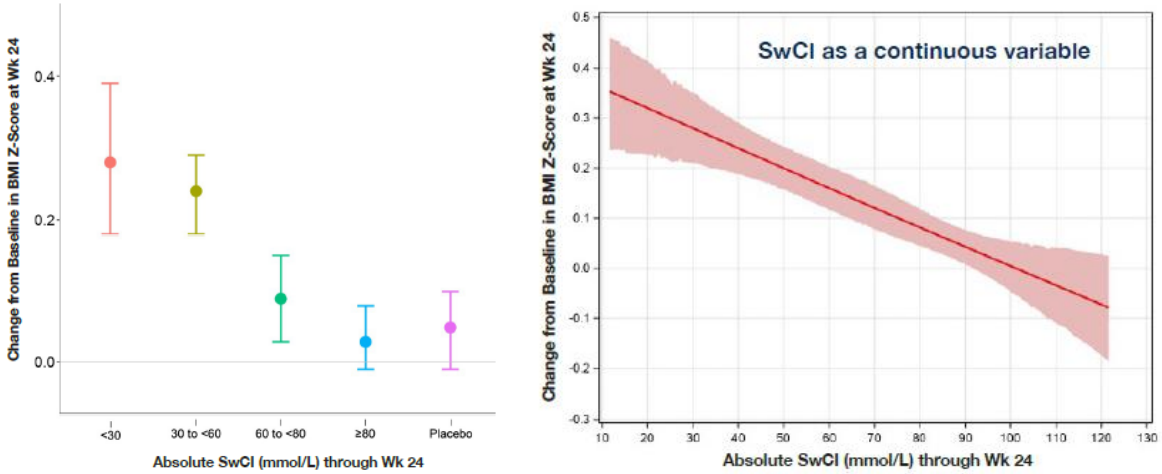


Abbildung 4-6: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der absoluten mittleren Veränderung des BMI-z-Scores (130).

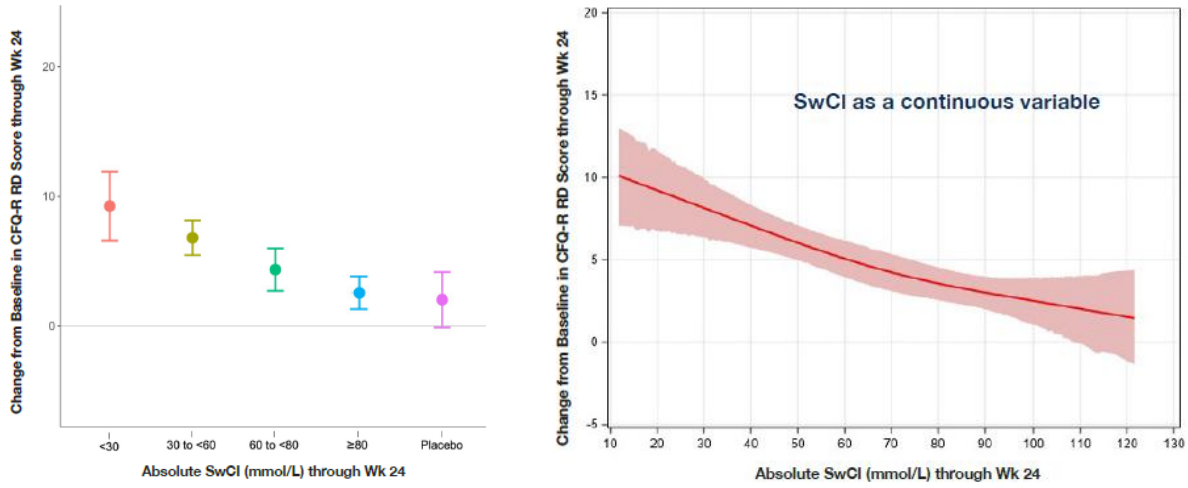


Abbildung 4-7: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der absoluten mittleren Veränderung der Punktzahl des CFQ-R in der Domäne Atmungssystem (130).

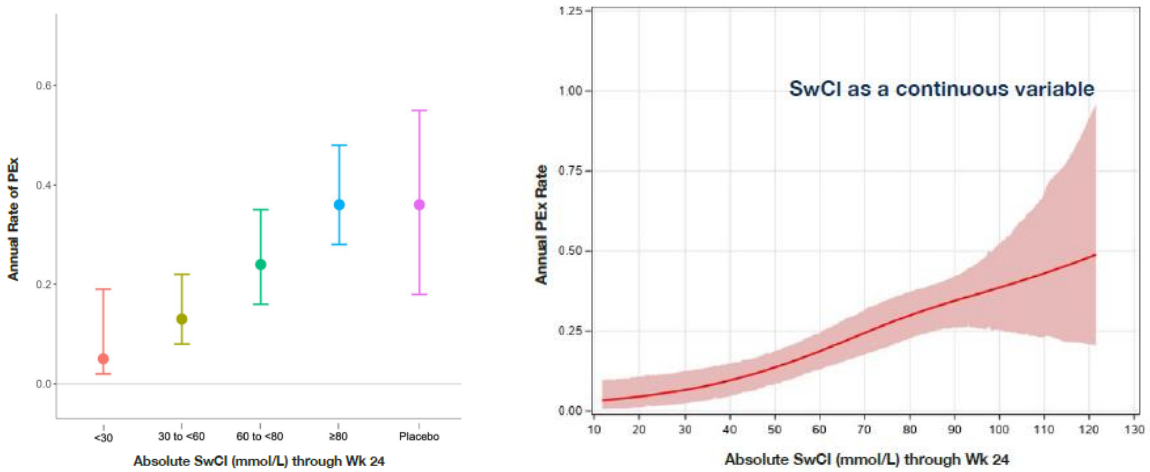


Abbildung 4-8: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der jährlichen Rate pulmonaler Exazerbationen (130).

Auch die Rate an i.v. Antibiotikatherapien ist bei Patientinnen und Patienten mit einer niedrigeren Schweißchloridkonzentration verringert (42). Dies ergab eine beim nordamerikanischen CF Kongress (NACFC) 2025 publizierte Analyse in Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren, die den Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration nach einer Behandlung mit CFTR-Modulatoren und der Häufigkeit von Antibiotikatherapien untersuchte (siehe Tabelle 4-12 und Abbildung 4-9). Für die Analyse wurden CF-Patientinnen und -Patienten, die älter als 12 Jahre und homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für F508del sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe) und an den Phase-III-Studien zu Tezacaftor/Ivacaftor (n = 243), VX-659/Tezacaftor/Ivacaftor (n = 480), Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (n = 590) und Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

(n = 812) teilnahmen, gepoolt und anhand ihrer Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 einer Gruppe zugeteilt (<30 mmol/L, ≥30 bis <60 mmol/L, ≥60 bis <80 mmol/L, ≥80 mmol/L).

Tabelle 4-12: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten nach einer Behandlung mit CFTR-Modulatoren und der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen

Schweißchloridkonzentration	**Mittlere jährliche Rate an i.v. Antibiosen (95%-KI)**
<30 mmol/L	0,15 (0,10; 0,20)
30 - <60 mmol/L	0,24 (0,21; 0,28)
60 - <80 mmol/L	0,37 (0,30; 0,45)
≥80 mmol/L	0,94 (0,75; 1,19)
Placebo[a]	1,59 (1,37; 1,81)
a: Die Placebo-Gruppe bestand aus 642 Patientinnen und Patienten mit einer mittleren Schweißchloridkonzentration von 101,9 mmol/L. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Analyse zeigte für alle untersuchten Gruppen jeweils geringere Raten an i.v. Antibiosen bei Patientinnen und Patienten mit geringerer Schweißchloridkonzentration. Die jährlichen Raten an i.v. Antibiosen in Patientinnen und Patienten, die die diagnostische Schwelle für CF (Schweißchloridkonzentration von ≥30 bis <60 mmol/L) unterschritten und insbesondere in Patientinnen und Patienten für die eine Normalisierung der CFTR-Funktion (Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L) erreichten, hatten geringere Raten als Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration im CF-Bereich (≥60 mmol/L). So war die jährliche Rate an i.v. Antibiosen in der Patientengruppe mit Schweißchloridkonzentrationen von ≥30 bis <60 mmol/L deutlich niedriger als die der Patientengruppe mit Konzentrationen von ≥60 bis <80 mmol/L. Die Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit CFTR-Modulatoren eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L erreichten, benötigten im Jahresverlauf sogar noch weniger intravenöse Antibiotikatherapien als jene mit Konzentrationen von ≥60 bis <80 mmol/L(42). Diese Patienten wiesen mit der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen von 0,15 ([95%-KI] = [0,10; 0,20]) die geringste Rate bzw. die stärkste Reduktion auf.

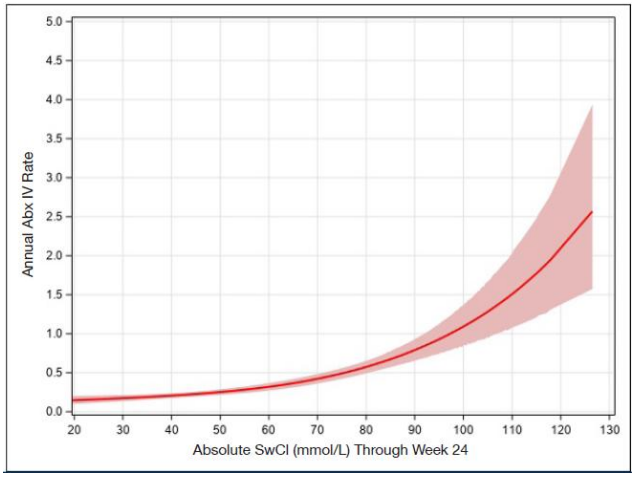


Abbildung 4-9: Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration und der jährlichen Rate an i.v Antibiosen

Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit eine exokrine Pankreasinsuffizienz zu entwickeln und der Chloridkonzentration im Schweiß (131). Die Verbesserung der CFTR-Funktion durch eine Behandlung mit einem CFTR-Modulator kann hingegen zu einer Erhaltung oder sogar Wiederherstellung der exokrinen Pankreasfunktion führen, sofern dieser noch nicht irreversibel geschädigt ist (132).

Die Beziehung zwischen dem Ausmaß der CFTR-Funktion und dem klinischen Bild wurde auch anhand von Messungen der CFTR-Funktion in rektalen Biopsieproben von CF-Patientinnen und -Patienten untersucht. Dabei wird deutlich, dass das Spektrum der CFTR-Funktion bei CF von keiner nachweisbaren residualen Funktion des CFTR (0%) bis zu 54% der CFTR-Funktion gesunder Kontrollen reicht. Das Ausmaß der residualen CFTR-Funktion korreliert zudem mit der Schweißchloridkonzentration, wobei eine höhere residuale CFTR-Funktion mit einer geringeren Schweißchloridkonzentration einhergeht (133). Aus diesem Grund wird auch der therapeutische Effekt von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins anhand der Chloridkonzentration im Schweiß beurteilt. Dabei ist es wichtig zu betonen, dass sowohl die pathognomonische Erhöhung der Chloridkonzentration im Schweiß als auch das Ansprechen des Parameters auf CFTR-Modulatoren wie Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor altersunabhängig sind. Eine rapide und nachhaltige Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß konnte mit allen verfügbaren CFTR-Modulatoren über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden (41, 134).

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch in anderen Anwendungsgebieten ein allgemein anerkannter diagnostischer Marker als patientenrelevanter Endpunkt für die Wirksamkeit einer Therapie vom G-BA anerkannt wird. Als Beispiel ist hier die Indikation chronische Hepatitis C zu nennen, in der erstmals 2012 der Endpunkt „dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)“ als patientenrelevant anerkannt wurde (135). Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes sowie dessen Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens

wurde kürzlich in den Nutzenbewertungen von Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir vom G-BA erneut bestätigt (136, 137). Wie bei der Messung des Schweißchlorids im Anwendungsgebiet CF wird im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C der Nachweis von HCV-RNA im Blut herangezogen, um die Erkrankung zu diagnostizieren bzw. auszuschließen. Sowohl bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L bzw. <60 mmol/L im Anwendungsgebiet CF als auch beim Eintreten von SVR im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C ist die Erkrankung anhand des Schwellenwerts bzw. der Nachweisgrenze labordiagnostisch nicht mehr nachzuweisen bzw. nicht sicher zu diagnostizieren. Daher ist aus Sicht von Vertex der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L bzw. <60 mmol/L ein patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein weiteres Beispiel für einen patientenrelevanten Endpunkt, der anhand von diagnostischen Parametern erhoben wird, ist die Messung der Nierenfunktion anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der in verschiedenen Anwendungsgebieten zur Anwendung kommt (z. B. bei der Desensibilisierung bei Nierentransplantation). Die eGFR dient als Determinante für die Einteilung in Stadien der chronischen Nierenerkrankung (CKD). Der Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5, welches als eGFR <30 ml/1,73 m^2 definiert ist, wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen. Die eGFR ist dabei ein diagnostischer Parameter für die Beurteilung der Krankheitsschwere, unterteilt durch die CKD-Stadien (138). Damit wird das Unterschreiten eines validen Schwellenwertes eines diagnostischen Parameters als patientenrelevant anerkannt. Dieses Vorgehen ist aus Sicht von Vertex auf das Unterschreiten einer Schweißchloridkonzentration von 30 mmol/L bzw. 60 mmol/L im Anwendungsgebiet CF übertragbar. So wird bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine CF-Diagnose gestellt und keine CF-Behandlung eingeleitet. Für CF-Patientinnen und -Patienten bedeutet das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L unter Therapie eine Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung und somit höchstwahrscheinlich, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung, ein vollständiges Aufhalten des Fortschreitens der Erkrankung, da der Basisdefekt auf das Niveau von gesunden Genträgern korrigiert werden kann. Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt, während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40). Es ist zu erwarten, dass das Unterschreiten der diagnostischen Schwelle von 60 mmol/L mit einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression einhergeht, da die CFTR-Funktion so weit verbessert wird, dass sie nicht mehr im für die CF-Diagnose hinreichenden Bereich liegt (26, 27). Außerdem ist ein Schweißchloridwert von <60 mmol/L mit einer verringerten Mortalität assoziiert (14, 36). Somit ist auch das Unterschreiten von einer Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L patientenrelevant.

Wirksamkeitsendpunkte unterliegen bei vielen Erkrankungen einer stetigen Evolution durch verbesserte Behandlungsoptionen. Wichtige Beispiele dieser Evolution von

zulassungsrelevanten Endpunkten sind die Nachweisgrenze von HIV, der Psoriasis Area and Severity Index (PASI-Wert) bei Psoriasis, Indikatoren für das Überleben beim multiplen Myelom und die Cholesterinkonzentration im Plasma bei Hypercholesterinämie. Es verringerten sich die Nachweisgrenzen der Erkrankung oder das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten verbesserte sich stetig (29-33). In allen genannten Indikationen führten verbesserte Behandlungsstandards somit dazu, dass in der Vergangenheit differenzierende Endpunkte (bspw. Gesamtüberleben) zwischen den bestehenden Behandlungsstandards und weiter verbesserten Therapieoptionen nicht weiter differenzieren konnten. Bspw. wurde Viruslast entsprechend durch den G-BA zur Ableitung eines Zusatznutzens bei der Behandlung von HIV herangezogen (139). Bei der Behandlung der CF wurde dies mutmaßlich durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bzgl. des Endpunkts Lungenfunktion gemessen anhand von FEV_1% erreicht, weswegen in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf Nichtunterlegenheit für diesen Endpunkt getestet wurde (5). Somit kommt dem Endpunkt Schweißchloridkonzentration und insbesondere den Schwellenwerten 60 und 30 mmol/L eine größere Bedeutung zu als in der Vergangenheit, da diese Endpunkte die Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren weiterhin differenzieren können.

Insgesamt ist Vertex daher der Ansicht, dass es sich beim Endpunkt der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration und dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L bzw. <60 mmol/L erreichen, um einen klinischen Prädiktor und validen, patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität zur Bewertung des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor handelt.

In den klinischen Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), VX20-121-104 (Teil A) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor wurde die absolute Veränderung des Schweißchloridwertes gegenüber des Baseline-Werts der Ausgangsstudie, der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Schweißchloridwert von <60 mmol/L und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Schweißchloridwert <30 mmol/L nach 52 Wochen (VX20-121-102, VX20-121-103),24 Wochen (VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)) bzw. weitere 96 Wochen (VX20-121-104 (Teil A), VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)) erhoben. Die Schweißchloridproben wurden mit einem zugelassenen Gerät jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments genommen. Zu jedem Zeitpunkt wurden 2 Proben genommen, jeweils eine Probe von jedem Arm (links und rechts). Die Schweißchloridproben wurden zur Untersuchung und Auswertung der Ergebnisse an ein zentrales Labor gesandt (siehe Operationalisierung des Endpunkts Schweißchloridkonzentration Abschnitt 4.3.1.3.4).

Pulmonale Exazerbationen

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen von existierenden Beschwerden/Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder können zum Tod führen (9-12). Außerdem steigert jede Exazerbation das

Risiko einer weiteren Exazerbation (9). Die durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufenen Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (8). Insbesondere pulmonale Exazerbationen führen zu dauerhaften Verlusten bei der Lungenfunktion. Die Häufigkeit dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden (140). Wenn eine pulmonale Exazerbation im Leben von CF-Patientinnen und Patienten auftritt, ist dies aufgrund der abnehmenden Lungenfunktion, häufigen Krankenhausaufenthalten und geringerer Lebenserwartung ein die Lebensqualität einschränkendes Ereignis (141). Um die Lungenfunktion zu erhalten und irreversible Schäden zu vermeiden, ist somit ein möglichst früher Therapiebeginn essenziell (13). Die Therapieentscheidung, ob orale, inhalative oder intravenöse Antibiotika zur Behandlung eingesetzt werden, richtet sich dabei häufig nach dem Schweregrad der Exazerbation, wobei orale Antibiotika häufig zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit besserer Lungenfunktion oder milderen Exazerbationen eingesetzt werden (141).

Eine pulmonale Exazerbation war laut Studienprotokoll der Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX-21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), VX20-121-104 (Teil A), VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr der folgenden Krankheitsanzeichen/Symptome:

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

Diese Definition basiert auf der Definition einer pulmonalen Exazerbation, die in früheren klinischen Studien, einschließlich der klinischen IVA-Studien, verwendet wurde (142, 143). Erhoben wurde das Auftreten pulmonaler Exazerbationen kontinuierlich über den gesamten Studienverlauf. In den Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX-21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), VX20-121-104 (Teil A) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde dabei die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation (siehe Operationalisierung des Endpunkts Pulmonale Exazerbationen in Abschnitt 4.3.1.3.2).

Zur besseren Einordnung der Relevanz und Schwere der beiden Operationalisierungen „Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen“ und „Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation“ sowie aufgrund der potenziellen Überschneidung beider Operationalisierungen infolge einer möglichen stationären Gabe von i.v. Antibiotika, forderte der G-BA im Rahmen des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens in der mündlichen Anhörung zu Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor am 08.12.2025 zusätzlich die Nachreichung von weiteren Auswertungen an (14).

Daher werden für die Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A), VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) zusätzlich die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie für die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 außerdem die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung und die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung dargestellt (siehe Operationalisierung des Endpunkts Pulmonale Exazerbationen in Abschnitt 4.3.1.3.2).

Darüber hinaus wurde in den klinischen Studien das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen auch im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse in Form des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ dokumentiert. Hier wurde das Vorliegen einer pulmonalen Exazerbation durch den Prüfarzt anhand der vorliegenden Krankheitsanzeichen/Symptomen festgestellt. Der PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ ist Teil des international standardisierten medizinischen Terminologiesystems MedDRA. In den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105 wurde die MedDRA-Version 26.1 verwendet und in den Studien VX20-121-104 und VX22-121-106 wurde die MedDRA-Version 28.0 verwendet. Darin zählt der PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (MedDRA Code 10070608) zum High Level Term „Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (144). Dieser Endpunkt

wird in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA als Endpunkt der Kategorie Morbidität dargestellt (15).

Eine Verminderung der Anzahl pulmonaler Exazerbationen wurde vom G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren als Verbesserung des therapierelevanten Nutzens angesehen, da hiermit eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht wird (19, 23, 43-54). Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer früheren G-BA-Beratung zu dem CFTR-Modulator Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (101). Ebenso werden Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen vom G-BA als ein relevanter klinischer Endpunkt angesehen (19, 23, 43-54). Auch die Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose als unerwünschtes Ereignis wurde bereits in der Vergangenheit als patientenrelevant vom G-BA anerkannt (18-25).

Auch pulmonale Exazerbationen, die eine i.v.-Gabe von Antibiotika erfordern, wurden vom G-BA bis 2016 in den Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor als patientenrelevant angesehen (145-152). Seit dem Nutzenbewertungsverfahren für Lumacaftor/Ivacaftor im Jahr 2018 gelten pulmonale Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikatherapie erfordern, laut G-BA und IQWiG jedoch nicht mehr als patientenrelevant (114, 153). Laut IQWiG sei „die Operationalisierung der pulmonalen Exazerbationen über die Gabe von intravenösen Antibiotika bereits durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, abgebildet […]“ (153). Dabei ist jedoch anzumerken, dass die Operationalisierungen von pulmonalen Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikatherapie sowie von pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, in den Jahren 2016 und 2018 identisch waren (154, 155). Es ist daher nicht nachvollziehbar, weshalb das IQWiG in den Nutzenbewertungsverfahren in den Jahren 2016 und 2018 bei identischen Operationalisierungen zu unterschiedlichen Einschätzungen bezüglich der Relevanz des Endpunkts mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtiger pulmonaler Exazerbationen kam (153, 156). Dementsprechend ist auch nicht nachvollziehbar, weshalb der G-BA im Gegensatz zum Nutzenbewertungsverfahren für Lumacaftor/Ivacaftor im Jahr 2016 im Nutzenbewertungsverfahren für Lumacaftor/Ivacaftor im Jahr 2018 mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen nicht für die Nutzenbewertung heranzog (114, 151, 152, 157).

Auch in dem Nutzenbewertungsverfahren zu Tezacaftor/Ivacaftor im Jahr 2019 war die Operationalisierung von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation und mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen jeweils identisch mit der Operationalisierung im Nutzenbewertungsverfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor im Jahr 2016 (154, 158, 159). Somit ist auch hier aus Sicht von Vertex nicht nachvollziehbar, weshalb der G-BA im Jahr 2019 erneut zu einer anderen Einschätzung bezüglich der Relevanz von mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen für die Nutzenbewertung kam als im Jahr 2016 (151, 152, 160, 161).

Im Nutzenbewertungsverfahren für Tezacaftor/Ivacaftor im Jahr 2019 wurde die Patientenrelevanz dieses Endpunktes auch im Stellungnahmeverfahren diskutiert. Dabei

unterstützten die Kliniker eindeutig die Patientenrelevanz von pulmonalen Exazerbationen mit einer i.v. Antibiose. Insbesondere Dr. Sutharsan (Universitätsmedizin Essen) betonte, „dass die i.v. Antibiose im CF-Bereich anders als bei anderen Erkrankungen zu werten sei. Die i.v. Antibiose stelle eine schwere Belastung für CF-Patientinnen und -Patienten dar, die immer nahezu vorrangig mit einer schweren Exazerbation einhergeht. Die Applikation im CF-Bereich hängt i.d.R. nicht nur vom Erregerspektrum und vom Resistogramm ab, sondern vielmehr in ganz Deutschland in den 102 CF-Ambulanzen und in Europa auch vom Ansprechen aus den vorangegangenen Antibiosen ab. […] Jede Exazerbation führt zu einem Verlust von Lungengewebe, somit ist die Reduzierung der Exazerbation und Hospitalisierung ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt. Zusammengefolgert ist auch eine Reduzierung (der) iv.-Antibiotika ist ein wichtiger patientenrelevanter Punkt, der damit auch die Schwere der Erkrankung widerspiegelt“ (110). Entgegen der Meinung der Kliniker und der eigenen Einschätzung bis 2016 blieb der G-BA jedoch bei der Auffassung, dass pulmonale Exazerbationen mit i.v. Antibiotikatherapie nicht für die Nutzenbewertung relevant seien. Laut G-BA lässt der Endpunkt i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen „[…] keine weiteren Aussagen (z. B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert“. Zudem liefere der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen (160).

Dem steht entgegen, dass eine ambulante i.v. Antibiose sich nicht im Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wiederfindet. Die intravenöse Verabreichung von Antibiotika im häuslichen Umfeld stellt bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland eine etablierte Therapieform dar und gehört in anderen Ländern bereits seit Jahren auch für weitere Patientengruppen zum Versorgungsstandard (162). Seit 2024 liegt für Deutschland zudem eine generelle S1-Leitlinie zur ambulanten parenteralen Antiinfektivatherapie vor, die eine Checkliste zur patientenindividuellen Bewertung enthält (163).

Die Entscheidung, ob eine i.v. Antibiose stationär oder ambulant durchgeführt wird, soll laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP) individuell von der Situation des einzelnen Patienten bzw. der einzelnen Patientin abhängig gemacht werden (13). Ob eine i.v. Antibiotikagabe ambulant oder stationär durchgeführt wird, hängt also von weiteren medizinischen und verschiedenen sozialen Überlegungen ab (164, 165). Somit liefern mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen als klinischer Endpunkt Informationen über den Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation, die über die Informationen aus dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehen.

Laut der S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: *Pseudomonas aeruginosa*“ der DGP und GPP wird die Exazerbationstherapie anlassbezogen bei pulmonaler Verschlechterung z. B. im Rahmen von Atemwegsinfektionen durchgeführt. Der Therapiebeginn erfolgt kurzfristig nach Indikationsstellung unabhängig davon, wann die letzte Antibiotikagabe erfolgt ist. Eine Exazerbationstherapie wird in der Regel mit intravenösen oder oralen Antibiotika

durchgeführt, meist parallel zur ganzjährigen oder intermittierenden inhalativen Antibiotika Therapie (13). Dabei soll die Therapie bei signifikant erhöhten Entzündungszeichen sowie bei signifikanter Verschlechterung der Lungenfunktion primär i.v. durchgeführt werden. Bei festgestellter Exazerbation soll die Dauer der i.v. Antibiotikatherapie 14 Tage betragen (13). Diese Empfehlungen legen eindeutig einen Zusammenhang zwischen einer i.v. Antibiotikagabe und dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation nahe. Dahingegen gibt die Leitlinie keinerlei Empfehlungen, die die Wahl der i.v.-Darreichungsform von Antibiotika vom Erregerspektrum abhängig macht.

Die Literatur zur Behandlung pulmonaler Exazerbationen bei CF spricht ebenso deutlich dafür, dass die Applikationsform der verabreichten Antibiotika mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation zusammenhängt. Milde Exazerbationen werden häufiger mit oral, schwere Exazerbationen jedoch mit i.v. verabreichten Antibiotika behandelt (141, 166). Auch die Tatsache, dass i.v. verabreichte Antibiotika häufig im Rahmen einer Intensivierung der Therapie eingesetzt werden, wenn sich die Symptome durch Gabe oraler bzw. inhalativer Antibiotika nicht bessern bzw. unter dieser Therapie neue Symptome auftreten (140, 167), spricht für die Schwere der i.v. behandelten Exazerbationen. Des Weiteren belastet eine i.v. Antibiose die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten weitaus mehr als eine orale Antibiotikatherapie. Dies wurde insbesondere von Dr. Sutharsan (Universitätsmedizin Essen) betont: „Eine i.v.-Antibiotika-Applikation bedeutet für den Patienten einen schweren Einschnitt in der Lebensqualität und ist mit vielen Nebenwirkungen verbunden (Allergische Reaktion, Venenreizung/Verletzung mit häufigen Punktionen der Venen, etc.). In der Regel wird der Patient für eine orale Antibiose bei Exazerbation nicht hospitalisiert. Häufige Exazerbationen stellen in der Regel eine Hospitalisierung mit einer i.v. Antibiose dar.“ (110). Die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. spricht ganz explizit von einer initial parenteralen Gabe von Antiinfektiva „bei kritisch kranken Infektionspatienten“ und von oraler Verabreichung von Substanzen mit guter Bioverfügbarkeit „nach klinischer Stabilisierung“, bringt also die Krankheitsschwere und Applikationsform der Antibiose direkt in Zusammenhang (168). Die Entscheidung, ob eine Antibiotikatherapie i.v. durchgeführt wird, hängt somit, wie oben beschrieben, vom Schweregrad der Exazerbation ab.

Somit liefern mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen als klinischer Endpunkt Informationen über den Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation, die aufgrund der Möglichkeit einer ambulanten i.v. Antibiose über die Informationen aus dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehen.

Sowohl in Studie VX20-121-102 als auch in Studie VX20-121-103 erlitten jeweils mehr Patientinnen und Patienten eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation als eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Somit können mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen nicht vollständig durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierungen führen, abgebildet sein. Dies wird zusätzlich dadurch gestützt, dass die intravenöse Verabreichung von Antibiotika im häuslichen Umfeld bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland eine etablierte Therapieform darstellt und in anderen Ländern bereits seit Jahren

für weitere Patientengruppen zum Versorgungsstandard gehört (162). Diese Ergebnisse decken sich mit den Einschätzungen klinischer Expertinnen und Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung am 08.12.2025 des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu D-IVA/TEZ/VNZ.

Die klinischen Expertinnen und Experten betonten, dass die Differenzierung zwischen pulmonalen Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderlich machen, und solchen, die mit i.v. Antibiotika behandelt werden, medizinisch sinnvoll und praxisrelevant ist. Prof. Dr. Schwarz (DGP) betonte, dass i.v.-Therapien ein Marker für schwere Exazerbationen sind, die ambulant oder stationär behandelt werden können. Eine i.v.-Therapie weist bereits auf eine schwere Exazerbation hin, während eine stationäre Aufnahme eine weitere Eskalationsstufe darstellt und die schwersten klinischen Verläufe abbildet (14). (14)Die in der mündlichen Anhörung vom G-BA angeforderten und im Anschluss an die Anhörung nachgereichten Analysen bestätigen diese Einschätzung: In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 wurden alle Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, mit i.v. Antibiotika behandelt und erfüllten damit zugleich die Definition einer „mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen“. Es führten jedoch nicht alle Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt wurden, auch zu einer Hospitalisierung. Dies stützt die Aussage der DGP, dass alle mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen schwerere Ereignisse darstellen und dass die Untergruppe der Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen, die schwersten Exazerbationsereignisse abbilden. Damit wird die klare Patientenrelevanz beider Endpunkte eindeutig unterstrichen.

Insgesamt stellen aus Sicht von Vertex pulmonale Exazerbationen, einschließlich solcher, die zu einer Hospitalisierung führen, sowie solcher, die eine i.v. Antibiotikabehandlung erfordern, ebenso wie die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines entsprechenden Ereignisses allesamt patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor dar. Auch die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ ist gemäß der Bewertungspraxis des G-BA als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität zu berücksichtigen (19).

Wachstumsparameter und Ernährungszustand (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score, Körpergröße z-Score)

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studien als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten verwendet und dient im vorliegenden Nutzendossier als Morbiditätsendpunkt. Ebenso ist zusätzlich zu den genannten Parametern die Körpergröße bei Patientinnen und Patienten mit CF ein wichtiger Morbiditätsparameter. Laut der S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ wird für erwachsene Frauen mit CF ein BMI-Zielwert von 22 (oder darüber) und für erwachsene Männer mit CF von 23 (oder darüber) empfohlen(55).

Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird hingegen mit BMI-Perzentilen ein auf Alter und Geschlecht standardisierter Parameter genutzt (55). Ein weiterer Parameter, der bei Kindern und Jugendlichen eine alters- und geschlechtsabhängige sowie objektive Einschätzung

von Wachstum und Gewichtsentwicklung ermöglicht, ist der z-Score (56). Der z-Score einer Patientin oder eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen der Messwert vom Mittelwert bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. Gemäß den Empfehlungen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) basiert die Anwendung des BMI-z-Scores insbesondere darauf, dass sich Körpergröße, Körpergewicht und Körperzusammensetzung im Kindes- und Jugendalter dynamisch verändern und daher alters- und geschlechtsspezifische Normwerte notwendig sind, um den Ernährungsstatus valide beurteilen zu können (56). Der z-Score standardisiert den BMI somit im Verhältnis zu einer entsprechenden Normpopulation und ermöglicht dadurch die Erfassung von Unterschieden in Wachstumsgeschwindigkeit und Körperproportionen sowie eine verlässliche Klassifikation von Unter- und Übergewicht. Bei Kindern ohne CF gilt ein z-Score von -2 (entspricht der 3. BMI-Perzentile) allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (56). Bei Kindern mit CF (Schulkinder 5 bis 18 Jahre) wird als Grenzwert für eine interventionspflichtige Unterernährung die 15. BMI-Perzentile angesehen, ein anhaltender Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten oder ein Gewichtsstillstand über einen Zeitraum von 6 Monaten oder länger. Für alle Kinder und Jugendliche wird das Einhalten einer BMI-Perzentile von ≥50 empfohlen (55, 169). Ab einem Alter von 20 Jahren, wenn das Körperwachstum abgeschlossen ist, werden feste BMI-Grenzwerte angewendet, da die biologischen Variationen der Körperzusammensetzung deutlich geringer sind und somit keine altersabhängigen Normwerte mehr erforderlich sind.

Die Untersuchung dieses Parameters folgt den aktuellen Richtlinien der EMA (28). Es wurde außerdem gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patientinnen und -Patienten ist (170). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV_1% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV_1% (170). Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor/Ivacaftor, den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (101). Zudem wurde der BMI sowie der BMI z-Score in früheren G-BA Beschlüssen zu Lumacaftor/Ivacaftor, Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und zu Ivacaftor als wichtiger, patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet (15, 18, 19, 43, 47, 72, 145-150, 171-174).

Erhoben wurde in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) der Ernährungszustand anhand der Veränderung des BMI sowie des Körpergewichts im Vergleich zum Baseline-Wert der Ausgangsstudie. Für Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren wurde zusätzlich die Veränderung des korrespondierenden BMI z-Scores im Vergleich zum Baseline-Wert der Ausgangsstudie bewertet. In den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) die die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF untersuchen, wurden zusätzlich zum Ernährungszustand die Wachstumsparameter Körpergröße, Körpergröße z-Score und Körpergewicht z-Score im Vergleich zum Baseline-Wert der Ausgangsstudie erhoben (siehe Operationalisierung des Endpunkts Wachstumsparameter und Ernährungszustand Abschnitt 4.3.1.3.5). Insgesamt handelt es sich aus Sicht von Vertex bei Wachstumsparametern um patientenrelevante Endpunkte.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik für Studien im Indikationsgebiet der CF (57-61). Mit dem Fragebogen wird die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der CF-Patientinnen und -Patienten anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (62, 63).

Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (63, 175, 176). Auch der G-BA hat die Symptomatik anhand des CFQ-R in der Kategorie Morbidität bereits als patientenrelevant anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation CF herangezogen (15, 18, 19, 43, 160, 161, 173, 174, 177, 178). Aus Sicht von Vertex ist daher die Erfassung der Symptomatik mittels des validierten Fragebogens CFQ-R patientenrelevant.

Die Version und das Format des CFQ-R basierten auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten. Insgesamt wurden vier verschiedene Versionen des CFQ-R in den Studien verwendet:

- CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren
- CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren
- CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren
- CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren).

Erhoben wurden in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) die Fragebögen CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren, CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren). Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. In der Studien VX-21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde die Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren sowie die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) genutzt. In der Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde die Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, für Kinder von 12 und 13 Jahren, für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und die CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) verwendet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet.

Anhand des Fragebogens wurden insgesamt bis zu 13 Domänen erfasst, drei Domänen zur Symptomatik und zehn Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die genaue Anzahl der Domänen sowie die Anzahl der Items pro Domäne variierten dabei je nach altersgerechter Version des Fragebogens (siehe Operationalisierung des Endpunkts

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) in den Abschnitten 4.3.1.3.6 und 4.3.2.3.3.7).

Im Abschnitt zur Symptomatik werden die Ergebnisse folgender Domänen des CFQ-R dargestellt:

- Atmungssystem
- Gewichtsprobleme
- Gastrointestinale Symptome

Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Symptomatik. Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne Atmungssystem im CFQ-R (CFQ-R_{Res}) wird als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) angegeben (179).

Analysiert wurde in den klinischen Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A), VX-21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor jeweils die Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R sowie der weiteren Domänen zur Symptomatik im Vergleich zum Baseline-Wert der Ausgangsstudie (siehe Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) 4.3.1.3.6).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur degenerative physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patientinnen und Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen (180, 181). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (182, 183). Daher stellt die Lebensqualität einen relevanten Parameter in der vorliegenden Indikation der CF dar (62).

Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten vermitteln (176). Der Fragebogen CFQ-R ist ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von an CF leidenden Patientinnen und Patienten und wird regelmäßig in klinischen Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (63, 175, 176, 184). Auch der G-BA hat die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R bereits als patientenrelevant anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Indikation CF herangezogen (15, 18, 19, 43, 46, 51, 145-150, 160, 161, 173, 174, 177, 178, 185, 186). Aus Sicht von Vertex ist daher die Erfassung der Lebensqualität mittels des validierten Fragebogens CFQ-R patientenrelevant.

Die Version und das Format des CFQ-R basierten auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten. Insgesamt wurden vier verschiedene Versionen des CFQ-R in den Studien verwendet:

- CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren
- CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren
- CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren
- CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren).

Erhoben wurden in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) die Fragebögen CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren, CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren). Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. In der Studie VX-21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde die Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren sowie die Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) genutzt. In der Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde die Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren, für Kinder von 12 und 13 Jahren, für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und die CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) verwendet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet.

Anhand des Fragebogens wurden insgesamt bis zu 13 Domänen erfasst, drei Domänen zur Symptomatik and zehn Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die genaue Anzahl der Domänen sowie die Anzahl der Items pro Domäne variierten dabei je nach altersgerechter Version des Fragebogens (siehe Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) 4.3.1.3.7 und 4.3.2.3.3.8).

Im Abschnitt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Ergebnisse folgender Domänen des CFQ-R dargestellt:

- Körperbild
- Essstörungen
- Gefühlslage
- Subjektive Gesundheitseinschätzung
- Körperliches Wohlbefinden
- Therapiebelastung

- Vitalität
- Rollenfunktion
- Soziale Einschränkungen
- Schulaktivitäten

Analysiert wurde in den klinischen Studien mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor jeweils die Veränderung des Scores der jeweiligen Domäne des CFQ-R im Vergleich zum Baseline-Wert der Ausgangsstudie (siehe Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) 4.3.1.3.7).

Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)

Der TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) ist ein standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation (64). Patientinnen und Patienten mit CF werden in der Regel mit mehreren verschiedenen Medikamenten behandelt, sodass die Belastung durch Polymedikation hoch ist und so die Lebensqualität zusätzlich eingeschränkt sein kann (187). Aus Sicht von Vertex stellt die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Medikation insbesondere bei einer chronischen Therapie wie der Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor einen relevanten Endpunkt dar.

Bei dem Fragebogen TSQM handelt es sich um ein weit verbreitetes allgemeines Maß für die Zufriedenheit mit Medikamenten, dass sich bei CF-Patientinnen und Patienten als valide und reliabel erwiesen hat (188). Mittels des TSQM werden anhand von 14 Fragen vier Dimensionen abgefragt: Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit. Für jede Dimension ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Patientenzufriedenheit. Insbesondere durch die beiden Dimensionen Wirksamkeit und Nebenwirkungen wird erkennbar, dass der TSQM die für Nutzenbewertungen relevanten Dimensionen Symptomatik und Verträglichkeit direkt abdeckt, weshalb diese von der Patientin oder von dem Patienten getroffenen Einschätzungen aus Sicht von Vertex unmittelbar patientenrelevant sind.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 wurden alle Patientinnen und Patienten angewiesen, den TSQM-Fragebogen an Tag -28, am 1. Studientag und nach 52 Wochen auszufüllen, und zwar auf der Grundlage ihrer Erfahrungen mit ihrem aktuellen Medikamentenregime in den letzten 2 bis 3 Wochen. In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) füllten die Patientinnen und Patienten den Fragebogen an Tag 1, Woche 24, Woche 48 und Woche 96 aus. Dargestellt ist die Veränderung des Scores nach 52 Wochen bzw. nach 96 Wochen relativ zu Baseline der Hauptstudie (siehe Operationalisierung des Endpunkts Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) in den Abschnitten 4.3.1.3.8 und 4.3.2.3.3.9).

Sicherheit und Verträglichkeit

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- UE, die während der Behandlung auftraten:
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE nach SOC und PT:
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT
    - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE) nach SOC und PT

Es werden alle Ereignisse ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Safety-Follow Up-Visite berichtet und analysiert. Zusätzlich zu den allgemeinen UE werden SUE, schwere UE (Grad ≥3) sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, als Gesamtrate sowie getrennt nach SOC bzw. PT betrachtet.

UE wurden im Rahmen der Studienauswertung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 26.1 (in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX21-121-105) und Version 28.0 (in den Studien VX20-121-104 und VX22-121-106), nach SOC und PT kodiert. SUE sind allgemein definiert als UE, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- Tod
- unmittelbar lebensbedrohliche Situation
- stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts

- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- kongenitale Anomalie/Geburtsfehler
- klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)

Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes. Grad 3 entspricht dem Schweregrad „schwer“, Grad 4 „potenziell lebensbedrohlich“ und bei UE von Grad 5 steht der Tod in (zeitlichem) Zusammenhang mit dessen Auftreten. Insgesamt erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes’sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[8] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Da in den beiden Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit unterschiedlichen Genotypen eingeschlossen waren, kam eine metaanalytische Auswertung der Studienergebnisse aufgrund der Unterschiedlichkeit der beiden Studienpopulationen im Hinblick auf die krankheitsbezogenen Charakteristika zu Baseline nicht in Betracht. In der Studie VX20-121-102 wurden Patientinnen und Patienten untersucht, die heterozygot für F508del sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe). Bei Patientinnen und Patienten mit dem F/MF-Genotyp, die heterozygot für F508del sind und eine Mutation der Klasse I tragen, bei der kein CFTR-Protein produziert wird, kann D-IVA/TEZ/VNZ nur das CFTR-Protein aus dem einzelnen F508del-Allel modulieren. So wiesen die Patientinnen und Patienten in dieser Studie zu Baseline generell deutlich höhere Schweißchloridkonzentrationen auf als die in die Studie VX20-121-103 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund des Genotyps meist beide Allele zum Ansprechen beitragen (Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-

[8] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[9] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Mutation oder eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprechende CFTR-Mutation). Bei den Patientinnen und Patienten der Studie VX20-121-102 ist somit die CFTR-Funktion unter der zVT weniger weit wiederhergestellt als in der Studie VX20-121-103. Entsprechend benötigten die Patientinnen und Patienten der Studie VX20-121-102 zu Baseline tendenziell mehr Antibiotikatherapien sowie eine höhere Anzahl an Mukolytika und CF-bezogener Medikation (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Aufgrund des Vorliegens einer MF-Mutation auf dem zweiten Allel gehören die Teilnehmenden der Studie VX20-121-102 zu den Patientinnen und Patienten mit generell schwerem, rapide progredientem Krankheitsverlauf und in Folge ihrer minimalen CFTR-Funktion, evident auch durch die hohen Schweißchloridwerte bei Diagnose weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L, einem besonders schweren klinischen Phänotyp (36, 93). Dagegen bildet die Patientenpopulation der Studie VX20-121-103 ein heterogeneres klinisches Bild ab bezüglich des Schweregrads und der Geschwindigkeit der Progression der CF (36, 94). Dies ist insbesondere relevant im Kontext der oben erwähnten unterschiedlichen Wiederherstellung der CFTR-Funktion durch die zVT, die alle Patientinnen und Patienten vor der Randomisierung im Rahmen der 28-tägigen Run-In-Phase erhielten.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung keine weitere geeignete Studie identifiziert, sodass auch für diese Altersgruppe keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In den Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A), VX21-121-105 (Teil A, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) waren *a priori* keine Sensitivitätsanalysen für die dargestellten Endpunkte geplant (189-193).

Aufgrund der Unterschiede im Hinblick auf den Krankheitsverlauf und die Schwere des klinischen Phänotyps zwischen Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp und Patientinnen und Patienten mit anderen auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen im CFTR-Gen (siehe Abschnitt 4.2.5.3) wurden in Anlehnung an die Studienpopulationen der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 für die Studie VX21-121-105 post hoc Sensitivitätsanalysen auf Basis des Genotyps für die in Abschnitt 4.2.5.2 gelisteten patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Dabei wurde zwischen Patientinnen und Patientinnen mit dem F/MF-Genotyp (F/MF-Mutationsgruppe) und Patientinnen und Patientinnen mit anderen auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutationen im CFTR-Gen (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) unterschieden. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen sind pro Endpunkt in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studien VX20-121-102 und VX20-121-103

In den eingeschlossenen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 waren *a priori* für den primären Endpunkt Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen geplant:

- Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre),
- FEV_1% zu Baseline (<70, ≥70),
- Schweißchloridkonzentration zu Baseline (<30; ≥30 mmol/L),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Region (Nordamerika, Rest der Welt [inklusive Europa, Israel, Australien und Neuseeland]).

Im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung wurden für alle in Abschnitt 4.2.5.2 gelisteten patientenrelevanten Endpunkte post hoc Subgruppenanalysen nach den oben genannten Merkmalen sowie nach den folgenden präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt:

- Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators (Ja, Nein)
- Genotyp-Gruppe (nur in Studie VX20-121-103: F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F)

Methodische Limitationen der post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sind zu berücksichtigen. Insbesondere ist die Aussagekraft der Subgruppenanalyse nach Genotyp-Gruppe durch die geringe Anzahl an Ereignissen in mehreren Genotyp-Gruppen (F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX-ansprechend/non-F) eingeschränkt. Dies betrifft sowohl die Schätzung der Effekte innerhalb der einzelnen Subgruppen als auch die Aussagekraft der Interaktionstests. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen können statistisch signifikante Interaktions-p-Werte maßgeblich durch Zufallsschwankungen in einzelnen Subgruppen beeinflusst sein und erlauben daher nur eine eingeschränkte Interpretation im Sinne einer belastbaren Effektmodifikation.

Die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.11 dargestellt, sofern der jeweilige Interaktionstest eine statistisch signifikante Effektmodifikation anzeigte.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) waren *a priori* keine Subgruppenanalysen geplant. Aus diesem Grund wurden für die in Abschnitt 4.2.5.2 gelisteten patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen post hoc durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Rest der Welt)

Zudem wurden auf Basis von publizierten Auswertungen der Studie VX21-121-105 (67, 68) post hoc für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach folgenden Merkmalen durchgeführt:

- $LCI_{2.5}$ zu Baseline (≤7,5; >7,5).

Bezüglich der Sensitivität ist der LCI mit der Computertomografie vergleichbar und empfindlicher als der FEV_1%. Damit ist er insbesondere für Kinder besonders geeignet (116). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV_1% messbar sind) vorhersagen (117-119) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (105, 116, 119-121).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.12 dargestellt, sofern der jeweilige Subgruppentest eine statistisch signifikante Effektmodifikation anzeigte. Lediglich für den Endpunkt „Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24“ wurden ebenfalls auf Basis der oben genannten publizierten Auswertungen aufgrund der besonderen Bedeutung dieses Endpunktes bei Kindern mit CF die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach $LCI_{2.5}$ zu Baseline (≤7,5, >7,5) unabhängig vom Ergebnis des Subgruppentests dargestellt.

Offene Verlängerungsstudien

Für die offenen Verlängerungsstudien VX20-121-104 (Teil A) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) waren *a priori* keine Subgruppenanalysen geplant.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die

[10] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[11] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[16, 17, 18]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen erlauben die randomisierten kontrollierten Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 einen direkten Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von D-IVA/TEZ/VNZ mit der zVT IVA/TEZ/ELX, sodass für diese Altersgruppe keine indirekten Vergleiche erforderlich waren.

[16] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[17] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[18] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen liegt Evidenz zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels D-IVA/TEZ/VNZ aus der einarmigen Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) vor. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT IVA/TEZ/ELX durchgeführt. Die dabei identifizierten und in Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführten Studien erfüllen zunächst die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 4.2.2). In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurden jedoch alle Teilnehmenden, die zu Beginn der Studie nicht bereits eine stabile Behandlung mit IVA/TEZ/ELX erhielten, vor Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ während der 28-tägigen Run-in-Phase gewichtsabhängig mit IVA/TEZ/ELX behandelt. Somit hatten alle Patientinnen und Patienten der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) eine mindestens 28-tägige Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX erfahren, die entsprechende Auswirkungen auf die krankheitsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Baseline hatte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2). Diese Vorbehandlung war nicht Bestandteil der identifizierten und in Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführten Studien mit der zVT IVA/TEZ/ELX, sodass die Patientenpopulationen der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und der in Abschnitt 4.3.2.3.1 aufgeführten Studien mit der zVT IVA/TEZ/ELX zu Baseline nicht ausreichend vergleichbar waren, um indirekte Vergleiche durchzuführen. Aus diesem Grund wurde auf die Durchführung solcher indirekten Vergleiche verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
VX18-121-101	ja	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor Placebo
VX20-121-102	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor
VX20-121-103	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor
VX20-121-104[a]	ja	ja	laufend	Teil A: 96 Wochen (abgeschlossen) Teil B: 48 Wochen Teil C: 48 Wochen	Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor
a: Die Studie VX20-121-104 stellt die offene Verlängerung der RCT VX20-121-102 und VX20-121-103 dar und wird daher hier berücksichtigt, obwohl sie selbst keine RCT ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 27.05.2026 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX18-121-101	A6 Andere Studiendauer
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

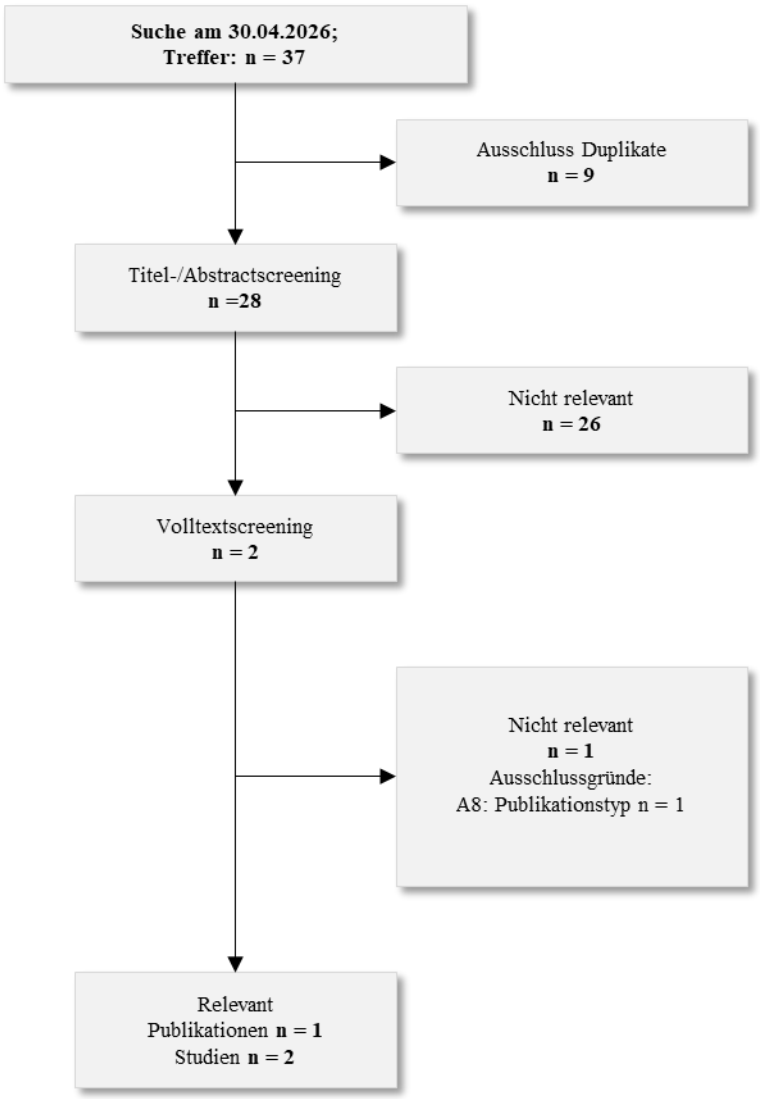


Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 30.04.2026 durchgeführt und erzielte insgesamt 37 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=9) verblieben 28 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 26 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Von den verbliebenden 2 Treffern wurde ein Treffer im Zuge des Volltextscreenings aufgrund eines anderen Publikationstyps als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Somit verblieb ein Treffer, Keating et al., 2025 (5), welcher den beiden Einzelstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 zugeordnet wurde (Abbildung 4-10).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
VX20-121-102[b,c]	ClinicalTrials.gov: NCT05033080 (194) EU-CTR: 2021-000712-31 (195)	ja	ja	abgeschlossen
VX20-121-103[b,c]	ClinicalTrials.gov: NCT05076149 (196) EU-CTR: 2021-000694-85 (197)	ja	ja	abgeschlossen
VX20-121-104[b]	ClinicalTrials.gov: NCT05444257 (198) EU-CTR: 2021-000713-17 (199) CTIS: 2024-514173-22-00 (200)	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Im Suchportal der EMA (Clinical Data) ergab die Suche am 28.04.2026 keine Treffer.

c: Im Clinical Trials Information System (CTIS) ergab die Suche am 28.04.2026 keine Treffer.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 28.04.2026 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
VX20-121-102	(201)	ja	ja	ja
VX20-121-103	(201)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 27.05.2026 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
VX20-121-102	ja	ja	nein	ja (202)	ja (194, 195)	ja (5) (201)
VX20-121-103	ja	ja	nein	ja (203)	ja (196, 197)	ja (5) (201)
VX20-121-104[e]	ja	ja	nein	nein	ja (198-200)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
e: Die Studie VX20-121-104 stellt die offene Verlängerung der randomisierten kontrollierten Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 dar und wird daher hier berücksichtigt, obwohl sie selbst keine randomisierte kontrollierte Studie ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
VX20-121-102	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	CF-Patientinnen und Patienten, die älter als 12 Jahre und heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen.	IVA/TEZ/ELX (n = 205) D-IVA/TEZ/VNZ (n = 200)	Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -29) IVA/TEZ/ELX Run-In Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag -1) Behandlungsphase: 52 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage *A priori* geplanter finaler Datenschnitt	126 Standorte in den Vereinigten Staaten, Europa, Israel, Australien und Neuseeland 9/2021 – 11/2023	**Primärer Endpunkt:** Lungenfunktion **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** ***Morbidität:*** Schweißchlorid-konzentration Pulmonale Exazerbationen (PEx) Wachstumsparameter Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) ***Lebensqualität:*** Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Medication (TSQM) ***Sicherheit:*** UE und SUE
VX20-121-103	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	CF-Patientinnen und Patienten, die älter als 12 Jahre und homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine Gating-Mutation oder eine Restfunktions-mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.	IVA/TEZ/ELX (n = 289) D-IVA/TEZ/VNZ (n = 285)	Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -29) IVA/TEZ/ELX Run-in-Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag -1) Behandlungsphase: 52 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage *A priori* geplanter finaler Datenschnitt	159 Standorte in den Vereinigten Staaten, Europa, Israel, Australien und Neuseeland 10/2021 – 11/2023	**Primärer Endpunkt:** Lungenfunktion **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** ***Morbidität:*** Schweißchlorid-konzentration Pulmonale Exazerbationen (PEx) Wachstumsparameter Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) ***Lebensqualität:*** Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) Punktzahl des Treatment

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) ***Sicherheit:*** UE und SUE
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Clinical Study Report der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 (202, 203)						

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-IVA/TEZ/VNZ	IVA/TEZ/ELX	Studienphasen
VX20-121-102	zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd (morgens) + entsprechende Placebotabletten	zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends)	Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -29) IVA/TEZ/ELX Run-in Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag -1) Behandlungsphase: 52 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage
VX20-121-103	zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd (morgens) + entsprechende Placebotabletten	zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends)	Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -29) IVA/TEZ/ELX Run-in-Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag -1) Behandlungsphase: 52 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Clinical Study Report der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 (202, 203)			

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX N=202	D-IVA/TEZ/VNZ N=196
Geschlecht, n (%)		
männlich	119 (58,9)	116 (59,2)
weiblich	83 (41,1)	80 (40,8)
Alter bei Baseline, Mittelwert [Jahre]		
MW±SD	30,9±11,4	30,8±10,5
Median [Min; Max]	31,3 [12,2; 71,6]	30,3 [12,4; 61,7]
Altersgruppe beim Screening, n (%)		
12 bis <18 Jahre	31 (15,3)	26 (13,3)
≥18 Jahre	171 (84,7)	170 (86,7)
Abstammung, n (%)		
weiß	197 (97,5)	191 (97,4)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,5)	4 (2,0)
asiatisch	0	1 (0,5)
andere Asiaten	0	1 (0,5)
Andere	1 (0,5)	0

VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX N=202**	**D-IVA/TEZ/VNZ N=196**
Mehr als eine Abstammung	3 (1,5)	0
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	11 (5,4)	13 (6,6)
andere	190 (94,1)	183 (93,4)
nicht erfasst	1 (0,5)	0
Region, n (%)		
Nordamerika	91 (45,0)	87 (44,4)
Rest der Welt	111 (55,0)	109 (55,6)
Körpergewicht [kg]		
n	202	195
MW±SD	64,54±13,75	65,08±13,32
Median [Min; Max]	63,00 [33,00; 116,57]	63,00 [33,00; 130,18]
Körpergröße [cm]		
n	201	196
MW±SD	166,9±9,5	168,8±9,5
Median [Min; Max]	167,0 [137,2; 192,0]	169,0 [147,0; 195,0]
BMI [kg/m^2]		
n	202	195
MW±SD	23,03±3,85	22,71±3,40
Median [Min; Max]	22,40 [15,81; 44,72]	22,31 [14,28; 35,31]
BMI z-Score (Patienten, die zu Baseline ≤20 Jahre alt waren)		
n	40	32
MW±SD	-0,14±0,88	-0,36±1,09
Median [Min; Max]	-0,29 [-2,06; 1,98]	-0,31 [-4,15; 1,92]
FEV_1% Kategorie an Tag -14[a]		
<70 Prozentpunkte	106 (52,5)	105 (53,6)
≥70 Prozentpunkte	96 (47,5)	91 (46,4)
FEV_1% zu Baseline [%]		
n	201	193
MW±SD	67,2±14,6	67,0±15,3
Median [Min; Max]	68,1 [31,0; 100,1]	67,7 [28,0; 108,6]
FEV_1% zu Baseline, n (%)		
<40 Prozentpunkte	3 (1,5)	6 (3,1)
≥40 bis <70 Prozentpunkte	111 (55,0)	95 (48,5)
≥70 bis ≤90 Prozentpunkte	79 (39,1)	85 (43,4)
>90 Prozentpunkte	8 (4,0)	7 (3,6)
fehlend	1 (0,5)	3 (1,5)

VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX N=202**	**D-IVA/TEZ/VNZ N=196**
Schweißchloridkonzentration an Tag -14[a]		
<30 mmol/L	23 (11,4)	18 (9,2)
≥30 mmol/L	179 (88,6)	177 (90,3)
fehlend	0	1 (0,5)
Schweißchloridkonzentration zu Baseline [mmol/L]		
n	201	194
MW±SD	54,3±18,2	53,6±17,0
Median [Min; Max]	54,3 [10,0; 113,5]	52,0 [20,5; 106,8]
Schweißchloridkonzentration zu Baseline [mmol/L]		
<30 mmol/L	19 (9,4)	17 (8,7)
≥30 bis <60 mmol/L	105 (52,0)	114 (58,2)
≥60 mmol/L	77 (38,1)	63 (32,1)
Fehlend	1 (0,5)	2 (1,0)
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator[b], n (%)		
ja	177 (87,6)	170 (86,7)
Kalydeco	0	1 (0,5)
Orkambi	0	0
Symdeko, Symkevi	0	1 (0,5)
Trikafta, Kaftrio	177 (87,6)	168 (85,7)
nein	25 (12,4)	26 (13,3)
CFQ-R RD Wert zu Baseline		
n	197	192
MW±SD	82,9±15,7	85,8±14,7
Median [Min; Max]	83,3 [22,2; 100,0]	88,9 [27,8; 100,0]
Dornase alfa in Vortherapie[b], n (%)		
ja	136 (67,3)	123 (62,8)
nein	66 (32,7)	73 (37,2)
Azithromycin in Vortherapie[b], n (%)		
ja	82 (40,6)	88 (44,9)
nein	120 (59,4)	108 (55,1)
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie[b], n (%)		
ja	91 (45,0)	81 (41,3)
nein	111 (55,0)	115 (58,7)
Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie[b], n (%)		
ja	178 (88,1)	172 (87,8)
nein	24 (11,9)	24 (12,2)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie[b], n (%)		
ja	135 (66,8)	118 (60,2)
nein	67 (33,2)	78 (39,8)

VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX N=202	D-IVA/TEZ/VNZ N=196
Pseudomonas aeruginosa Infektion in den letzten 2 Jahren vor Screening, n (%)		
positiv	112 (55,4)	113 (57,7)
negativ	90 (44,6)	83 (42,3)

a: Wenn der Wert für Tag -14 nicht gültig oder nicht verfügbar war, wurde der letzte verfügbare, von der Klinik ermittelte Wert verwendet.

b: Eingeschlossen sind Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Behandlungsdosis im Behandlungszeitraum verabreicht wurden, mit Ausnahme derjenigen, die in der Run-in-Phase begonnen wurden.

Quelle: Clinical Study Report der Studie VX20-121-102 (202)

Tabelle 4-21: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196 n (%)
Antibiotikatherapie insgesamt		
Laufende Antibiotikatherapie zu Baseline; N1	202	196
keine Antibiotikatherapie	79 (39,11)	74 (37,76)
1 Antibiotikatherapie	72 (35,64)	67 (34,18)
≥2 Antibiotikatherapien	51 (25,25)	55 (28,06)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0	0
Laufende Antibiotikatherapie zu Woche 52; N1	191	184
keine Antibiotikatherapie	74 (38,74)	72 (39,13)
1 Antibiotikatherapie	78 (40,84)	61 (33,15)
≥2 Antibiotikatherapien	39 (20,42)	51 (27,72)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	1 (0,52)	0
Antibiotikatherapie während der Studie		
Alle Patientinnen und Patienten; N2	202	196
keine Antibiotikatherapie	19 (9,41)	26 (13,27)
1-3 Antibiotikatherapien	83 (41,09)	79 (40,31)
≥4 Antibiotikatherapien	100 (49,50)	91 (46,43)
keine i.v. Antibiotikatherapie	152 (75,25)	172 (87,76)
1 i.v. Antibiotikatherapie	14 (6,93)	6 (3,06)
≥2 i.v. Antibiotikatherapien	36 (17,82)	18 (9,18)

VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196 n (%)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Antibiotika bekamen; N2	79	74
keine Antibiotikatherapie	19 (24,05)	26 (35,14)
1-3 Antibiotikatherapien	37 (46,84)	27 (36,49)
≥4 Antibiotikatherapien	23 (29,11)	21 (28,38)
keine i. v. Antibiotikatherapie	61 (77,22)	62 (83,78)
1 i.v. Antibiotikatherapie	8 (10,13)	4 (5,41)
≥2 i.v. Antibiotikatherapien	10 (12,66)	8 (10,81)

Antibiotikatherapie ist definiert als die Medikamente mit ATC-Code-Level-2-Bezeichnungen „Antibiotika zur systemischen Anwendung" und „Mittel gegen Mykobakterien".

Die in dieser Tabelle enthaltenen Antibiotika beziehen sich auf folgende Verabreichungswege: intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral oder inhalativ.

Intravenöse Antibiotikatherapie bezieht sich auf die Verabreichungswege intravenös und intravenöser Bolus.

Die laufende Antibiotikatherapie zu Baseline bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. Die laufende Antibiotikatherapie zu Woche 52 bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 52 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 52 oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 52 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.

Antibiotikatherapie während der Studie bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.1.2.1 und 1.1.2.2 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-22: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-102	ELX/TEZ/IVA N = 202 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196 n (%)
Physiotherapie insgesamt		
Laufende Physiotherapie zu Baseline; N1	202	196
keine Physiotherapie	119 (58,91)	112 (57,14)
1 Physiotherapie	71 (35,15)	71 (36,22)
≥2 Physiotherapien	12 (5,94)	13 (6,63)

VX20-121-102	**ELX/TEZ/IVA** **N = 202** **n (%)**	**D-IVA/TEZ/VNZ** **N = 196** **n (%)**
Laufende Physiotherapie zu Woche 52; N1	191	184
keine Physiotherapie	111 (58,12)	103 (55,98)
1 Physiotherapie	68 (35,60)	68 (36,96)
≥2 Physiotherapien	12 (6,28)	13 (7,07)
Physiotherapie während der Studie		
Alle Patientinnen und Patienten; N2	202	196
keine Physiotherapie	115 (56,93)	109 (55,61)
1 Physiotherapie	72 (35,64)	73 (37,24)
≥2 Physiotherapie	15 (7,43)	14 (7,14)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Physiotherapie bekamen; N2	119	112
keine Physiotherapie	115 (96,64)	109 (97,32)
1 Physiotherapie	4 (3,36)	3 (2,68)
≥2 Physiotherapien	0	0

Physiotherapien beziehen sich auf die nicht-pharmakologischen Behandlungen mit den bevorzugten Bezeichnungen „PEP-Therapie“, „Atemwegssekret-Clearance-Therapie“, „PEEP-Therapie“ oder „Physiotherapie Brust“.

Die laufende Physiotherapie zu Baseline ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der ersten Dosis liegt und deren Enddatum ≥Datum der ersten Dosis ist oder Enddatum fehlt.

Die laufende Physiotherapie zu Woche 52 ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der Visite zu Woche 52 liegt und deren Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 52 ist oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 52 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.

Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis des Behandlungszeitraums oder fehlendem Enddatum.

N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.1.3.1 und 1.1.3.2 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-23: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-102	**ELX/TEZ/IVA N = 202 n (%)**	**D-IVA/TEZ/VNZ N = 196 n (%)**
Inhalative Medikation insgesamt		
Laufende inhalative Medikation zu Baseline; N1	202	196
keine inhalative Medikation	9 (4,46)	16 (8,16)
1 inhalative Medikation	21 (10,40)	12 (6,12)
≥2 inhalative Medikation	172 (85,15)	168 (85,71)
Laufende inhalative Medikation Woche 52; N1	191	184
keine inhalative Medikation	10 (5,24)	14 (7,61)
1 inhalative Medikation	21 (10,99)	14 (7,61)
≥2 inhalative Medikation	160 (83,77)	156 (84,78)
Inhalative Medikation während der Studie		
Alle Patientinnen und Patienten; N2	202	196
keine inhalative Medikation	9 (4,46)	14 (7,14)
1 inhalative Medikation	19 (9,41)	12 (6,12)
≥2 inhalative Medikation	174 (86,14)	170 (86,73)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine inhalative Medikation bekamen; N2	9	16
keine inhalative Medikation	9 (100,00)	14 (87,50)
1 inhalative Medikation	0	0
≥2 inhalative Medikation	0	2 (12,50)
Mukolytika insgesamt		
Laufende Mukolytika zu Baseline; N1	202	196
keine Mukolytika	38 (18,81)	43 (21,94)
1 Mukolytika	56 (27,72)	58 (29,59)
≥2 Mukolytika	108 (53,47)	95 (48,47)
Laufende Mukolytika Woche 52; N1	191	184
keine Mukolytika	41 (21,47)	40 (21,74)
1 Mukolytika	54 (28,27)	56 (30,43)
≥2 Mukolytika	96 (50,26)	88 (47,83)

VX20-121-102	**ELX/TEZ/IVA** **N = 202** **n (%)**	**D-IVA/TEZ/VNZ** **N = 196** **n (%)**
Mukolytika während der Studie		
alle Patientinnen und Patienten; N2	202	196
keine Mukolytika	36 (17,82)	40 (20,41)
1 Mukolytika	54 (26,73)	59 (30,10)
≥2 Mukolytika	112 (55,45)	97 (49,49)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Mukolytika bekamen; N2	38	43
keine Mukolytika	36 (94,74)	40 (93,02)
1 Mukolytika	0	3 (6,98)
≥2 Mukolytika	2 (5,26)	0
Inhalative Medikation für obstruktive Lungenerkrankungen insgesamt		
Laufende inhalative Medikation zu Baseline; N1	202	196
keine inhalative Medikation	25 (12,38)	24 (12,24)
1 inhalative Medikation	62 (30,69)	65 (33,16)
≥2 inhalative Medikation	115 (56,93)	107 (54,59)
Laufende inhalative Medikation zu Woche 52; N1	191	184
keine inhalative Medikation	25 (13,09)	21 (11,41)
1 inhalative Medikation	56 (29,32)	60 (32,61)
≥2 inhalative Medikation	110 (57,59)	103 (55,98)
Inhalative Medikation für obstruktive Lungenerkrankungen während der Studie		
alle Patientinnen und Patienten; N2	202	196
keine inhalative Medikation	24 (11,88)	22 (11,22)
1 inhalative Medikation	57 (28,22)	58 (29,59)
≥2 inhalative Medikation	121 (59,90)	116 (59,18)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine inhalative Medikation bekamen; N2	25	24
keine inhalative Medikation	24 (96,00)	22 (91,67)
1 inhalative Medikation	0	1 (4,17)
≥2 inhalative Medikation	1 (4,00)	1 (4,17)

VX20-121-102	ELX/TEZ/IVA N = 202 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196 n (%)
Inhalative Medikation bezieht sich auf Mukolytika (definiert als ATC-Codes R05CB oder B05CB) und Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (definiert als ATC-Code R03xx). Außerdem muss der Verabreichungsweg „respiratorisch (inhalativ)“ sein. Die laufende inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen zu Baseline bezieht sich auf die inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. Die laufende inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen zu Woche 52 bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 52 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 52 oder Enddatum fehlt. N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 52 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet. Inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.1.4.1, 1.1.4.2, 1.1.4.3, 1.1.4.4., 1.1.4.5 und 1.1.4.6. der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102 (204)		

Tabelle 4-24: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie VX20-121-102 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 196 n (%)
CF-bezogene Medikation		
Laufende CF-bezogene Medikation zu Baseline; N1	202	196
keine CF-bezogene Medikation	2 (0,99)	2 (1,02)
1 CF-bezogene Medikation	1 (0,50)	6 (3,06)
2 CF-bezogene Medikation	6 (2,97)	8 (4,08)
3 CF-bezogene Medikation	12 (5,94)	9 (4,59)
4 CF-bezogene Medikation	22 (10,89)	19 (9,69)
≥5 CF-bezogene Medikation	159 (78,71)	152 (77,55)

VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX N = 202 n (%)**	**D-IVA/TEZ/VNZ N = 196 n (%)**
Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 52; N1	191	184
keine CF-bezogene Medikation	1 (0,52)	3 (1,63)
1 CF-bezogene Medikation	1 (0,52)	5 (2,72)
2 CF-bezogene Medikation	4 (2,09)	7 (3,80)
3 CF-bezogene Medikation	14 (7,33)	6 (3,26)
4 CF-bezogene Medikation	19 (9,95)	17 (9,24)
≥5 CF-bezogene Medikation	152 (79,58)	146 (79,35)

CF-bezogene Medikation ist definiert als

- ATC-Code-Level 2 „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“, „Allgemeine Diätetika“
- oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“;
- oder ATC-Code-Level 4 „Mukolytika“.

Außerdem muss der Verabreichungsweg für „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“ und „Mukolytika“ jeweils „respiratorisch (inhalativ)“ sein, für „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ muss der Verabreichungsweg „intramuskulär“, „intravenös“, „intravenöser Bolus“, „nasal“, „oral“ oder „respiratorisch (inhalativ)“ sein.

Die laufende CF-bezogene Medikation zu Baseline bezieht sich auf CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

Die laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 52 bezieht sich auf die laufende CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 52 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 52 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.1.5.1 und 1.1.5.2 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX N=289**	**D-IVA/TEZ/VNZ N=284**
Geschlecht, n (%)		
männlich	144 (49,8)	149 (52,5)
weiblich	145 (50,2)	135 (47,5)
Alter an Tag 1 [Jahre]		
MW±SD	34,0±12,4	33,3±12,6
Median [Min; Max]	33,8 [12,7; 63,4]	32,6 [12,2; 71,2]

VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX N=289**	**D-IVA/TEZ/VNZ N=284**
Altersgruppe beim Screening, n (%)		
12 bis <18 Jahre	38 (13,1)	41 (14,4)
≥18 Jahre	251 (86,9)	243 (85,6)
Abstammung, n (%)		
weiß	262 (90,7)	270 (95,1)
schwarz oder afroamerikanisch	0	0
asiatisch	1 (0,3)	1 (0,4)
Südostasiaten	0	1 (0,4)
andere Asiaten	1 (0,3)	0
Amerikanischer Indianer oder Alaska-Ureinwohner	1 (0,3)	0
Andere	1 (0,3)	1 (0,4)
Nicht erhoben aufgrund lokaler Bestimmungen	23 (8,0)	10 (3,5)
Mehr als eine Abstammung	1 (0,3)	2 (0,7)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	5 (1,7)	4 (1,4)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	261 (90,3)	265 (93,3)
nicht erfasst	23 (8,0)	15 (5,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	103 (35,6)	114 (40,1)
Europa (inkl. Israel, Australien und Neuseeland)	186 (64,4)	170 (59,9)
Körpergewicht [kg]		
n	289	280
MW±SD	65,05±13,35	66,58±13,89
Median [Min; Max]	63,00 [32,00; 106,00]	65,00 [34,00; 122,47]
Körpergröße [cm]		
n	289	283
MW±SD	167,8±10,1	168,7±9,4
Median [Min; Max]	167,0 [140,0; 200,0]	169,0 [139,7; 191,0]
BMI [kg/m^2]		
n	289	280
MW±SD	22,92±3,27	23,27±4,02
Median [Min; Max]	22,83 [15,43; 35,42]	22,48 [15,56; 44,98]
BMI z-Score (Patienten, die zu Baseline ≤20 Jahre alt waren)		
n	42	53
MW±SD	-0,30±0,98	-0,17±0,95
Median [Min; Max]	-0,26 [-3,07; 1,21]	-0,13 [-2,62; 2,12]

VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX N=289**	**D-IVA/TEZ/VNZ N=284**
FEV_1% Kategorie an Tag -14[a]		
<70 Prozentpunkte	166 (57,4)	161 (56,7)
≥70 Prozentpunkte	123 (42,6)	123 (43,3)
FEV_1% zu Baseline [%]		
n	286	279
MW±SD	66,4±14,9	67,2±14,6
Median [Min; Max]	66,9 [36,4; 104,6]	66,9 [38,3; 112,5]
FEV_1% zu Baseline, n (%)		
<40 Prozentpunkte	7 (2,4)	5 (1,8)
≥40 bis <70 Prozentpunkte	160 (55,4)	149 (52,5)
≥70 bis ≤90 Prozentpunkte	107 (37,0)	112 (39,4)
>90 Prozentpunkte	12 (4,2)	13 (4,6)
fehlend	3 (1,0)	5 (1,8)
Schweißchloridkonzentration an Tag -14[a]		
<30 mmol/L	81 (28,0)	78 (27,5)
≥30 mmol/L	205 (70,9)	205 (72,2)
fehlend	3 (1,0)	1 (0,4)
Schweißchloridkonzentration zu Baseline [mmol/L]		
n	282	282
MW±SD	42,1±17,9	43,4±18,5
Median [Min; Max]	41,6 [10,0; 109,3]	43,0 [10,0; 113,3]
Schweißchloridkonzentration zu Baseline [mmol/L]		
<30 mmol/L	80 (27,7)	72 (25,4)
≥30 bis <60 mmol/L	154 (53,3)	158 (55,6)
≥60 mmol/L	48 (16,6)	53 (18,3)
fehlend	7 (2,4)	2 (0,7)
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator[b], n (%)		
ja	250 (86,5)	241 (84,9)
Kalydeco	5 (1,7)	11 (3,9)
Orkambi	17 (5,9)	19 (6,7)
Symdeko, Symkevi	24 (8,3)	26 (9,2)
Trikafta, Kaftrio	204 (70,6)	185 (65,1)
nein	39 (13,5)	43 (15,1)
Genotyp-Gruppe		
F/F	224 (77,5)	222 (78,2)
F/G	20 (6,9)	19 (6,7)
F/RF	23 (8,0)	23 (8,1)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/ non-F	22 (7,6)	20 (7,0)
CFQ-R RD-Wert zu Baseline		
n	282	280
MW±SD	85,6±13,2	85,7±13,2
Median [Min; Max]	88,9 [27,8; 100,0]	88,9 [33,3; 100,0]

VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX N=289	D-IVA/TEZ/VNZ N=284
Dornase alfa in Vortherapie[b], n (%)		
ja	179 (61,9)	177 (62,3)
nein	110 (38,1)	107 (37,7)
Azithromycin in Vortherapie[b], n (%)		
ja	109 (37,7)	113 (39,8)
nein	180 (62,3)	171 (60,2)
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%)		
ja	106 (36,7)	93 (32,7)
nein	183 (63,3)	191 (67,3)
Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie[b], n (%)		
ja	242 (83,7)	254 (89,4)
nein	47 (16,3)	30 (10,6)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie[b], n (%)		
ja	159 (55,0)	144 (50,7)
nein	130 (45,0)	140 (49,3)
Pseudomonas aeruginosa Infektion in den letzten 2 Jahren vor Screening, n (%)		
positiv	153 (52,9)	156 (54,9)
negativ	136 (47,1)	128 (45,1)

a: Wenn der Wert für Tag -14 nicht gültig oder nicht verfügbar war, wurde der letzte verfügbare, von der Klinik ermittelte Wert verwendet.

b: Eingeschlossen sind Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Behandlungsdosis im Behandlungszeitraum verabreicht wurden, mit Ausnahme derjenigen, die in der Run-in-Phase begonnen wurden.

Quelle: Clinical Study Report der Studie VX20-121-103 (203)

Tabelle 4-26: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX N = 289 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284 n (%)
Antibiotikatherapie insgesamt		
Laufende Antibiotikatherapie zu Baseline; N1	289	284
keine Antibiotikatherapie	121 (41,87)	128 (45,07)
1 Antibiotikatherapie	104 (35,99)	88 (30,99)
≥2 Antibiotikatherapien	64 (22,15)	68 (23,94)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	1 (0,35)	1 (0,35)

VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX** **N = 289** **n (%)**	**D-IVA/TEZ/VNZ** **N = 284** **n (%)**
Laufende Antibiotikatherapie zu Woche 52; N1	278	264
keine Antibiotikatherapie	122 (43,88)	116 (43,94)
1 Antibiotikatherapie	94 (33,81)	95 (35,98)
≥2 Antibiotikatherapien	62 (22,30)	53 (20,08)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	5 (1,80)	2 (0,76)
Antibiotikatherapie während der Studie		
Alle Patientinnen und Patienten; N2	289	284
keine Antibiotikatherapie	32 (11,07)	37 (13,03)
1-3 Antibiotikatherapien	127 (43,94)	129 (45,42)
≥4 Antibiotikatherapien	130 (44,98)	118 (41,55)
keine i.v. Antibiotikatherapie	238 (82,35)	240 (84,51)
1 i.v. Antibiotikatherapie	9 (3,11)	11 (3,87)
≥2 i.v. Antibiotikatherapie	42 (14,53)	33 (11,62)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Antibiotika bekamen; N2	121	128
keine Antibiotikatherapie	32 (26,45)	37 (28,91)
1-3 Antibiotikatherapien	60 (49,59)	65 (50,78)
≥4 Antibiotikatherapien	29 (23,97)	26 (20,31)
keine i.v. Antibiotikatherapie	105 (86,78)	114 (89,06)
1 i.v. Antibiotikatherapie	4 (3,31)	4 (3,13)
≥2 i.v. Antibiotikatherapie	12 (9,92)	10 (7,81)

Antibiotikatherapie ist definiert als die Medikamente mit ATC-Code-Level-2-Bezeichnungen „Antibiotika zur systemischen Anwendung" und „Mittel gegen Mykobakterien".

Die in dieser Tabelle enthaltenen Antibiotika beziehen sich auf folgende Verabreichungswege: intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral oder inhalativ.

Intravenöse Antibiotikatherapie bezieht sich auf die Verabreichungswege intravenös und intravenöser Bolus.

Die laufende Antibiotikatherapie zu Baseline bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

Die laufende Antibiotikatherapie zu Woche 52 bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 52 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 52 oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 52 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.

Antibiotikatherapie während der Studie bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX N = 289 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284 n (%)
Quelle: Tabelle 2.1.2.1 und 2.1.2.2 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)		

Tabelle 4-27: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX N = 289 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284 n (%)
Physiotherapie insgesamt		
Laufende Physiotherapie zu Baseline; N1	289	284
keine Physiotherapie	155 (53,63)	162 (57,04)
1 Physiotherapie	121 (41,87)	104 (36,62)
≥2 Physiotherapie	13 (4,50)	18 (6,34)
Laufende Physiotherapie zu Woche 52; N1	278	264
keine Physiotherapie	148 (53,24)	150 (56,82)
1 Physiotherapie	117 (42,09)	96 (36,36)
≥2 Physiotherapie	13 (4,68)	18 (6,82)
Physiotherapie während der Studie		
Alle Patientinnen und Patienten; N2	289	284
keine Physiotherapie	154 (53,29)	160 (56,34)
1 Physiotherapie	120 (41,52)	104 (36,62)
≥2 Physiotherapie	15 (5,19)	20 (7,04)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Physiotherapie bekamen; N2	155	162
keine Physiotherapie	154 (99,35)	160 (98,77)
1 Physiotherapie	1 (0,65)	1 (0,62)
≥2 Physiotherapie	0	1 (0,62)

Physiotherapien beziehen sich auf die nicht-pharmakologischen Behandlungen mit den bevorzugten Bezeichnungen „PEP-Therapie“, „Atemwegssekret-Clearance-Therapie“, „PEEP-Therapie“ oder „Physiotherapie Brust“.

Die laufende Physiotherapie zu Baseline ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der ersten Dosis liegt und deren Enddatum ≥Datum der ersten Dosis ist oder Enddatum fehlt.

Die laufende Physiotherapie zu Woche 52 ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der Visite zu Woche 52 liegt und deren Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 52 ist oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 52 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.

Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX N = 289 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284 n (%)
N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.1.3.1 und 2.1.3.2 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)		

Tabelle 4-28: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX N = 289 n (%)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284 n (%)
Inhalative Medikation insgesamt		
Laufende inhalative Medikation zu Baseline; N1	289	284
keine inhalative Medikation	25 (8,65)	15 (5,28)
1 inhalative Medikation	30 (10,38)	40 (14,08)
≥2 inhalative Medikation	234 (80,97)	229 (80,63)
Laufende inhalative Medikation Woche 52; N1	278	264
keine inhalative Medikation	24 (8,63)	11 (4,17)
1 inhalative Medikation	31 (11,15)	39 (14,77)
≥2 inhalative Medikation	223 (80,22)	214 (81,06)
Inhalative Medikation während der Studie		
Alle Patientinnen und Patienten; N2	289	284
keine inhalative Medikation	21 (7,27)	10 (3,52)
1 inhalative Medikation	27 (9,34)	35 (12,32)
≥2 inhalative Medikation	241 (83,39)	239 (84,15)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine inhalative Medikation bekamen; N2	25	15
keine inhalative Medikation	21 (84,00)	10 (66,67)
1 inhalative Medikation	2 (8,00)	2 (13,33)
≥2 inhalative Medikation	2 (8,00)	3 (20,00)

VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX** **N = 289** **n (%)**	**D-IVA/TEZ/VNZ** **N = 284** **n (%)**
Mukolytika insgesamt		
Laufende Mukolytika zu Baseline; N1	289	284
keine Mukolytika	59 (20,42)	71 (25,00)
1 Mukolytika	107 (37,02)	102 (35,92)
≥2 Mukolytika	123 (42,56)	111 (39,08)
Laufende Mukolytika Woche 52; N1	278	264
keine Mukolytika	64 (23,02)	70 (26,52)
1 Mukolytika	102 (36,69)	93 (35,23)
≥2 Mukolytika	112 (40,29)	101 (38,26)
Mukolytika während der Studie		
Alle Patientinnen und Patienten; N2	289	284
keine Mukolytika	54 (18,69)	64 (22,54)
1 Mukolytika	103 (35,64)	102 (35,92)
≥2 Mukolytika	132 (45,67)	118 (41,55)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Mukolytika bekamen; N2	59	71
keine Mukolytika	54 (91,53)	64 (90,14)
1 Mukolytika	5 (8,47)	3 (4,23)
≥2 Mukolytika	0	4 (5,63)
Inhalative Medikation für obstruktive Lungenerkrankungen insgesamt		
Laufende inhalative Medikation zu Baseline; N1	289	284
keine inhalative Medikation	48 (16,61)	30 (10,56)
1 inhalative Medikation	88 (30,45)	109 (38,38)
≥2 inhalative Medikation	153 (52,94)	145 (51,06)
Laufende inhalative Medikation zu Woche 52; N1	278	264
keine inhalative Medikation	45 (16,19)	23 (8,71)
1 inhalative Medikation	89 (32,01)	102 (38,64)
≥2 inhalative Medikation	144 (51,80)	139 (52,65)

VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX** **N = 289** **n (%)**	**D-IVA/TEZ/VNZ** **N = 284** **n (%)**
Inhalative Medikation für obstruktive Lungenerkrankungen während der Studie		
Alle Patientinnen und Patienten; N2	289	284
keine inhalative Medikation	42 (14,53)	23 (8,10)
1 inhalative Medikation	84 (29,07)	101 (35,56)
≥2 inhalative Medikation	163 (56,40)	160 (56,34)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine inhalative Medikation bekamen; N2	48	30
keine inhalative Medikation	42 (87,50)	23 (76,67)
1 inhalative Medikation	4 (8,33)	2 (6,67)
≥2 inhalative Medikation	2 (4,17)	5 (16,67)

Inhalative Medikation bezieht sich auf Mukolytika (definiert als ATC-Codes R05CB oder B05CB) und Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (definiert als ATC-Code R03xx). Außerdem muss der Verabreichungsweg „respiratorisch (inhalativ)“ sein.

Die laufende inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen zu Baseline bezieht sich auf die inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

Die laufende inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen zu Woche 52 bezieht sich auf die inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 52 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 52 oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 52 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.

Inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.1.4.1, 2.1.4.2, 2.1.4.3, 2.1.4.4., 2.1.4.5 und 2.1.4.6. der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-29: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie VX20-121-103 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX** **N = 289** **n (%)**	**D-IVA/TEZ/VNZ** **N = 284** **n (%)**
CF-bezogene Medikation		
Laufende CF-bezogene Medikation zu Baseline; N1	289	284
keine CF-bezogene Medikation	2 (0,69)	3 (1,06)
1 CF-bezogene Medikation	8 (2,77)	6 (2,11)
2 CF-bezogene Medikation	18 (6,23)	14 (4,93)
3 CF-bezogene Medikation	19 (6,57)	23 (8,10)
4 CF-bezogene Medikation	37 (12,80)	36 (12,68)
≥5 CF-bezogene Medikation	205 (70,93)	202 (71,13)
Laufende CF-bezogene Medikation Woche 52; N1	278	264
keine CF-bezogene Medikation	2 (0,72)	3 (1,14)
1 CF-bezogene Medikation	8 (2,88)	5 (1,89)
2 CF-bezogene Medikation	16 (5,76)	8 (3,03)
3 CF-bezogene Medikation	19 (6,83)	29 (10,98)
4 CF-bezogene Medikation	36 (12,95)	31 (11,74)
≥5 CF-bezogene Medikation	197 (70,86)	188 (71,21)

CF-bezogene Medikation ist definiert als

- ATC-Code-Level 2 „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“, „Allgemeine Diätetika“
- oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“
- oder ATC-Code-Level 4 „Mukolytika“.

Außerdem muss der Verabreichungsweg für „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“ und „Mukolytika“ jeweils „respiratorisch (inhalativ)“ sein, für „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ muss der Verabreichungsweg „intramuskulär“, „intravenös“, „intravenöser Bolus“, „nasal“, „oral“ oder „respiratorisch (inhalativ)“ sein.

Die laufende CF-bezogene Medikation zu Baseline bezieht sich auf CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

Die laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 52 bezieht sich auf die laufende CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 52 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 52 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.1.5.1 und 2.1.5.2 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Die Bewertung des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (D-IVA/TEZ/VNZ) erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzenkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit. Im Folgenden werden die randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 beschrieben, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert und als relevante Studien eingeschlossen wurden. Supportiv wird ebenfalls die einarmige Phase-III-Multikohortenstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

Studie VX20-121-102

Die Studie VX20-121-102 ist eine randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation (MF) aufweisen.

Die Behandlungsdauer der Studie VX20-121-102 belief sich auf 52 Wochen. Studienbeginn war am 14.09.2021, Studienende (letzter Patient letzte Visite) war am 21.11.2023. Im Nutzendossier ist der *a priori* geplante finale Datenschnitt dargestellt.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Screeningphase (Tag -56 bis Tag -29), einer 28-tägigen Run-in-Phase (Tag -28 bis Tag -1), einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einem 28-

tägigen Safety-Follow-Up. Alle Patienten, die an der Run-in-Phase teilnahmen, erhielten zunächst einmal täglich 200 mg Elexacaftor, 100 mg Tezacaftor und alle 12 Stunden 150 mg Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX). Nach Abschluss der Run-in-Periode wurden die Patienten randomisiert (1:1) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe oder der IVA/TEZ/ELX-Gruppe zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Alter bei der ersten Visite (<18 versus ≥18 Jahre), dem prozentual vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumen (FEV_1%), das während der Run-in-Periode bestimmt wurde (<70 versus ≥70%), der Schweißchloridkonzentration (<30 versus ≥30 mmol/L) und der vorherigen Anwendung eines CFTR-Modulators (ja versus nein). Die untersuchten Dosierungen sind in Tabelle 4-30 aufgeführt.

Tabelle 4-30: Substanzmenge der eingesetzten Wirkstoffe

Behandlungsgruppe	VNZ	ELX	TEZ	D-IVA	IVA
D-IVA/TEZ/VNZ	20 mg qd	0 mg	100 mg qd	250 mg qd	0 mg
IVA/TEZ/ELX	0 mg	200 mg qd	100 mg qd	0 mg	150 mg q12h

Quelle: (202)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX20-121-102 umfasste Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation. Insgesamt wurden 435 Patientinnen und Patienten von 126 Standorten in den Vereinigten Staaten, Europa, Israel, Australien und Neuseeland rekrutiert, 405 Patientinnen und Patienten randomisiert und 398 erhielten zumindest eine Dosis der Studienmedikation. Analysiert wurde das Full Analysis Set (FAS). Darin enthalten waren 202 Patientinnen und Patienten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 196 Patientinnen und Patienten in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. 58 CF-Patientinnen und Patienten (14,6%) davon wurden in insgesamt 13 Studienzentren in Deutschland betreut.

In der IVA/TEZ/ELX-Gruppe waren im FAS 119 Patienten (58,9%) männlich und 83 Patientinnen (41,1%) weiblich. Eine vergleichbare Geschlechterverteilung bestand in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mit 116 männlichen Patienten (59,2%) und 80 weiblichen Patientinnen (40,8%).

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag an Tag 1 in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bei 30,9 ± 11,4 Jahre (Median = 31,3 Jahre). Hierbei waren 31 Patientinnen und Patienten (15,3%) im Alter von 12 bis <18 Jahren und 171 Patientinnen und Patienten (84,7%) ≥18 Jahre alt. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe betrug das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten 30,8 ± 10,5 Jahre (Median = 30,3 Jahre). Davon waren 26 Patientinnen und Patienten (13,3%) im Alter von 12 bis <18 Jahren und 170 Patientinnen und Patienten (86,7%) ≥18 Jahre alt.

Insgesamt war die Studienpopulation im Vergleich zu vorherigen Zulassungsstudien von Kaftrio älter (z. B. lag das durchschnittliche Alter in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe der Studie

VX17-445-102 für Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation bei 25,6 Jahren, wobei 72,0% der Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre alt waren (206)). Dies hängt damit zusammen, dass sich der heutige Allgemeinzustand der CF-Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX stark verbesserte, sodass die Einschlusskriterien der VX20-121-102-Studie erst in einem höheren Alter erfüllt wurden.

Die meisten Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen waren weiß (97,5% in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 97,4% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe), gehörten einer anderen Ethnie (94,1% der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 93,4% der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) als hispanisch/lateinamerikanisch an. Zudem stammte der Großteil der Patientinnen und Patienten aus Nordamerika (45,0% der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 44,4% der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) oder aus dem Rest der Welt (55,0% der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 55,6% der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe).

Das durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen und Patienten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe betrug 64,54 ± 13,75 kg (Median = 63,00 kg) und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bei 65,08 ± 13,32 kg (Median = 63,00 kg). Die durchschnittliche Körpergröße lag in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bei 166,9 ± 9,5 cm (Median = 167,0 cm) und der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bei 168,8 ± 9,5 cm (Median = 169,0 cm). Der BMI der Patientinnen und Patienten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe betrug durchschnittlich 23,03 ± 3,85 kg/m² (Median = 22,40 kg/m²) der zugehörige durchschnittliche BMI z-Score der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline 20 Jahre oder jünger waren (n = 40), lag bei -0,14 ± 0,88 (Median = -0,29). Der durchschnittliche BMI der Patientinnen und Patienten in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe lag bei 22,71 ± 3,40 kg/m² (Median = 22,31 kg/m²). Der korrespondierende BMI z-Score der Patientinnen und Patienten, die bei Studienbeginn 20 Jahre oder jünger waren (n = 32), lag durchschnittlich bei -0,36 ± 1,09 (Median = -0,31) und damit leicht unterhalb des mittleren BMI-Werts der Referenzpopulation. Es wird empfohlen, dass Kinder diesen oder einen besseren BMI-Wert einhalten. Die 15. BMI-Perzentile gilt bei Kindern mit CF (Schulkinder 5 bis 18 Jahre) als Grenzwert für Unterernährung, ab dem eine Ernährungsintervention als nötig angesehen wird (was ungefähr einem z-Score von -1 entspricht) (55, 169).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass beide Studienarme hinsichtlich der Patientencharakteristika zu Baseline vergleichbar waren.

Krankheitsbezogene Charakteristika der Studienpopulation.

In der IVA/TEZ/ELX-Gruppe hatten 106 Patientinnen und Patienten (52,5%) am Tag -14 einen FEV_1%-Wert von unter 70 Prozentpunkten, während 96 Patientinnen und Patienten (47,5%) einen FEV_1%-Wert von 70 Prozentpunkten oder höher hatten. Der durchschnittliche FEV_1%-Wert zu Baseline betrug 67,2 ± 14,6% (Median = 68,1%), der damit in einem eingeschränkten Lungenfunktionsbereich lag (normwertiger FEV_1%-Wert: >80 Prozentpunkte, eingeschränkter FEV_1%-Wert: 40–80 Prozentpunkte, stark eingeschränkter FEV_1%-Wert: <40 Prozentpunkte). Die Schweißchloridkonzentration lag in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe am Tag -14 bei 23 Patientinnen und Patienten (11,4%) unter 30 mmol/L, während 179 Patientinnen und

Patienten (88,6%) eine Schweißchloridkonzentration von 30 mmol/L oder höher hatten. Die durchschnittliche Schweißchloridkonzentration zu Baseline betrug 54,3 ± 18,2 mmol/L (Median = 54,3 mmol/L). Daher hatten viele Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Der durchschnittliche Wert des CFQ-R RD (engl: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised respiratory domain*) zu Baseline betrug in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 82,9 ± 15,7 (Median = 83,3). Des Weiteren hatten 112 Patientinnen und Patienten (55,4%) in den letzten 2 Jahren vor dem Screening eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. Dabei ist anzumerken, dass die CFQ-R RD -Werte der Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline deutlich über den von CF-Patientinnen und -Patienten berichteten Werten liegen, die noch keine Behandlung mit dem hochwirksamen CFTR-Modulator IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor erhalten haben (207).

In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe wiesen am Tag -14 105 Patientinnen und Patienten (53,6%) einen FEV_1%-Wert von unter 70 Prozentpunkten auf, während 91 Patientinnen und Patienten (46,4%) einen FEV_1%-Wert von 70 Prozentpunkten oder höher hatten. Zu Baseline lag der durchschnittliche FEV_1%-Wert im eingeschränkten Lungenfunktionsbereich von 67,0 ± 15,3% (Median = 67,7%) (normwertiger FEV_1%-Wert: > 80 Prozentpunkte, eingeschränkter FEV_1%-Wert: 40–80 Prozentpunkte, stark eingeschränkter FEV_1%-Wert: <40 Prozentpunkte). In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe hatten am Tag -14 18 Patientinnen und Patienten (9,2%) eine Schweißchloridkonzentration von unter 30 mmol/L, während 177 Patientinnen und Patienten (90,3%) eine Schweißchloridkonzentration von 30 mmol/L oder höher aufwiesen. Die durchschnittliche Schweißchloridkonzentration zu Baseline lag bei 53,6 ± 17,0 mmol/L (Median = 52,0 mmol/L). Daher hatten auch in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe viele Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtenden Bereich sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Der durchschnittliche CFQ-R RD-Wert zu Baseline betrug in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 85,8 ± 14,7 (Median = 88,9). Eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion hatten 113 Patientinnen und Patienten (57,7%) in den letzten 2 Jahren vor dem Screening. Dabei ist auch für die D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe anzumerken, dass die CFQ-R RD-Werte der Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline deutlich über den von CF-Patientinnen und -Patienten berichteten Werten liegen, die noch keine Behandlung mit dem hochwirksamen CFTR-Modulator IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor erhalten haben (207).

Zusammenfassend waren die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika beider Studienarme der Studie VX-121-102 zu Baseline vergleichbar. Da alle CF-Patientinnen und -Patienten bereits mit dem hochwirksamen CFTR-Modulator IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor vorbehandelt wurden, lagen alle diagnostischen Marker bereits zu Baseline über

den Werten von behandlungsnaiven Patientinnen und Patienten. Dies spiegelt zum einen die bereits sehr hohe Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX wider und bedeutet gleichzeitig, dass Deckeneffekte möglicherweise den Nachweis eines medizinischen Zusatznutzens von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu IVA/TEZ/ELX hinsichtlich einer weiteren Verbesserung beeinflussen können. Dadurch erhält nun der Endpunkt der Schweißchloridkonzentration eine besondere Bedeutung, denn dieser zeigt eine höhere Sensitivität und erlaubt somit, weiter verbesserte CFTR-Modulatortherapien vom aktuellen Behandlungsstandard zu differenzieren. Auch in anderen Indikationen wie der HIV, der Psoriasis, dem multiplen Myelom und der Hypercholesterinämie verringerte sich die Nachweisgrenze der Erkrankung oder das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten verbesserte sich stetig (29-33).

Vortherapien und begleitende Therapien

177 Patientinnen und Patienten (87,6%) in der IVA/TEZ/ELX Gruppe nahmen bereits vor Studienbeginn eine CFTR-Modulatortherapie ein. Dabei erhielten alle 177 Patientinnen und Patienten die Triple-Kombination aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Trikafta oder Kaftrio) zuzüglich Ivacaftor. 136 Patientinnen und Patienten (67,3%) hatten zudem in der Vorgeschichte Dornase alfa eingenommen, 82 Patientinnen und Patienten (40,6%) Azithromycin, 91 Patientinnen und Patienten (45,0%) nahmen inhalative Antibiotika ein, 178 Patientinnen und Patienten (88,1%) inhalative Bronchodilatatoren und 135 Patientinnen und Patienten (66,8%) hatten in der Vorgeschichte hypertone Kochsalzlösung inhaliert.

In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bekamen 170 Patientinnen und Patienten (86,7%) in der Vorgeschichte einen CFTR-Modulator, darunter eine Patientin bzw. ein Patient, der Ivacaftor als Monotherapie (Kalydeco) einnahm, eine Patientin bzw. ein Patient, der die Zweifachkombination aus Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko oder Symkevi) zuzüglich Ivacaftor einnahm und 168 Patientinnen und Patienten (85,7%), die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor als Triple-Kombination (Trikafta oder Kaftrio) zuzüglich Ivacaftor einnahmen. 123 Patientinnen und Patienten (62,8%) nahmen zudem in der Vorgeschichte Dornase alfa, 88 Patientinnen und Patienten (44,9%) Azithromycin, 81 Patientinnen und Patienten (41,3%) inhalative Antibiotika und 172 Patientinnen und Patienten (87,8%) inhalative Bronchodilatatoren ein. Des Weiteren hatten 118 Patientinnen und Patienten (60,2%) in der Vorgeschichte hypertone Kochsalzlösung inhaliert.

Die Angaben zu den Begleittherapien sind in Tabelle 4-21 bis Tabelle 4-24 zu finden.

Zu Baseline der Studie VX20-121-102 erhielten 60,89% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 62,24% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mindestens eine laufende Antibiotikatherapie. Mehr als zwei Antibiotikatherapien erhielten 25,25% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 28,06% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Des Weiteren erhielt keiner der Patientinnen und Patienten beider Gruppen eine laufende intravenöse Antibiotikatherapie.

Während der Studie benötigten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 9,41% der Patientinnen und Patienten keine Antibiotikatherapie, während dieser Anteil der Patientinnen und Patienten in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mit 13,27% deutlich höher war. Zudem erhielten während der

Studie VX20-121-102 in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 49,50% der Patientinnen und Patienten mindestens vier Antibiotikatherapien, während in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 46,43% diese hohe Anzahl an Antibiotikatherapien benötigten. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe benötigten außerdem 35,14% der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline kein Antibiotikum bekamen, auch unter der Behandlung während der Studie weiterhin keine Antibiotikatherapie. In der IVA/TEZ/ELX-Gruppe lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, die weiterhin keine Antibiotikatherapie erhalten mussten, nur bei 24,05%.

Außerdem bekamen während der Studie 24,75% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bekamen mit 12,24% während der Studie wesentlich weniger Patientinnen und Patienten mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie. Von den Patientinnen und Patienten, die zu Baseline kein Antibiotikum bekamen, erhielten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe während der Studie 22,79% mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bekamen nur 16,22% der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline kein Antibiotikum erhielten, mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie im Verlauf der Studie und 83,78% der Patientinnen und Patienten benötigten auch weiterhin keine i.v. Antibiotikatherapie.

Insbesondere pulmonale Exazerbationen im Rahmen der CF bedürfen häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen, inklusive der intravenösen Gabe von Antibiotika. Die Ergebnisse der Begleittherapien während der Studie spiegeln die Ergebnisse der i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen wider (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), die zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit einer i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb der Analyseperiode der Studie VX20-121-102 mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu IVA/TEZ/ELX statistisch signifikant geringer ist.

Mindestens eine, zu Baseline laufende Physiotherapie erhielten 41,09% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 42,85% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Während der Studie lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit laufender Physiotherapie bei 43,07% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 44,38% Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe.

Mindestens eine Form von inhalativer Medikation bekamen zu Baseline 95,55% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 91,83% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Während der Studie lag der Anteil der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe, die inhalative Medikation erhielten, bei 95,55% und 92,85% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe.

Eine laufende mykolytische Therapie erhielten zu Baseline 81,19% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 78,06% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Während der Studie bekamen 82,18% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 79,59% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine mykolytische Therapie.

Eine inhalative Medikation gegen eine obstruktive Lungenerkrankung bekamen zu Baseline in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 87,62% der Patientinnen und Patienten und 87,75% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Während der Studie erhielten 88,12% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 88,77% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine inhalative Medikation gegen eine obstruktive Lungenerkrankung.

Insgesamt waren damit auch die Vortherapien sowie die verfügbaren begleitenden Therapien zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Studien- und Therapieabbrüche

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die IVA/TEZ/ELX erhielten, brachen insgesamt 16 von 202 Patientinnen und Patienten (7,9%) die Therapie ab. Die Gründe dafür waren UE (10 von 202 Patientinnen und Patienten, 5,0%; PT Alaninaminotransferase erhöht, PT Aspartataminotransferase erhöht, PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, PT Lungenfunktion erniedrigt, PT Appendizitis, PT Meningitis aseptisch, PT Suizidgedanken, PT Sputum vermehrt, PT Abdominalschmerz, PT Obstipation, PT Gastritis, PT Pankreatitis, PT Ermüdung), die Verweigerung der weiteren Behandlung nicht aufgrund eines UE (2 von 202 Patientinnen und Patienten, 1,0%), Lost-to-follow-up (1 von 202 Patientinnen und Patienten, 0,5%), Schwangerschaft (1 von 202 Patientinnen und Patienten, 0,5%) und sonstige Gründe (2 von 202 Patientinnen und Patienten, 1,0%). 11 von 202 Patientinnen und Patienten (5,4%) brachen die Studie ab. Die Gründe dafür waren UE (4 von 202 Patientinnen und Patienten, 2,0%), die Rücknahme der Einwilligung nicht aufgrund eines UE (5 von 202 Patientinnen und Patienten, 2,5%), Lost-to-follow-up (1 von 202 Patientinnen und Patienten, 0,5%) und sonstige Gründe (1 von 202 Patientinnen und Patienten, 0,5%).

In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe brachen insgesamt 15 von 196 Patientinnen und Patienten (7,7%) die Therapie ab. Die Gründe dafür waren UE (4 von 196 Patientinnen und Patienten, 2,0%; PT Alaninaminotransferase erhöht, PT Aspartataminotransferase erhöht, PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, PT Überempfindlichkeit, PT Giardiasis, PT Angst, PT Depression, PT Dysphonie, PT Ausschlag makulopapulös), die Verweigerung der weiteren Behandlung nicht aufgrund eines UE (5 von 196 Patientinnen und Patienten, 2,6%), Nichteinhaltung der Studienmedikation (2 von 196 Patientinnen und Patienten, 1,0%), Entscheidung der Ärztin oder des Arztes (1 von 196 Patientinnen und Patienten, 0,5%) und Schwangerschaft (3 von 196 Patientinnen und Patienten, 1,5%). 12 von 196 Patientinnen und Patienten dieser Behandlungsgruppe (6,1%) haben die Studie abgebrochen. Die Gründe dafür waren UE (4 von 196 Patientinnen und Patienten, 2,0%), die Rücknahme der Einwilligung nicht aufgrund eines UE (5 von 196 Patientinnen und Patienten, 2,6%), Nichteinhaltung der Studienprozeduren (1 von 196 Patientinnen und Patienten, 0,5%), Entscheidung der Ärztin oder des Arztes (1 von 196 Patientinnen und Patienten, 0,5%) und sonstige Gründe (1 von 196 Patientinnen und Patienten, 0,5%).

Bei den Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation handelt es sich um CF-typische Medikationen. Eine detaillierte Darstellung der eingesetzten Therapien findet sich in den

Zusatzanalysen zur Studie VX20-121-102 in Anhang 4-G (siehe Tabelle 1.1.6). Analysiert wurden dabei jene Medikationen, die nach Beendigung der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX bzw. D-IVA/TEZ/VNZ initiiert wurden.

Studie VX20-121-103

Die Studie VX20-121-103 ist eine randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation, eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Die Behandlungsdauer der Studie VX20-121-103 lag bei 52 Wochen. Beginn der Studie war am 27.10.2021 und das Studienende (letzter Patient letzte Visite) war am 30.11.2023. Im Nutzendossier ist der *a priori* geplante finale Datenschnitt dargestellt.

Insgesamt bestand die Studie aus einer 28-tägigen Screeningphase (Tag -56 bis Tag -29), einer 28-tägigen Run-in- Phase (Tag -28 bis Tag -1), einer 52-wöchigen Behandlungsphase und einem 28-tägigen Safety-Follow-Up. Alle Patienten, die an der Run-in-Phase teilnahmen, erhielten zunächst einmal täglich 200 mg Elexacaftor, 100 mg Tezacaftor und alle 12 Stunden 150 mg Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX). Nach Abschluss der Run-in-Phase wurden die Patienten randomisiert (1:1) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe oder der IVA/TEZ/ELX-Gruppe zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Alter bei der Screeningvisite (<18 versus ≥18 Jahre), dem Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%), das während der Run-in-Phase bestimmt wurde (<70 versus ≥70%), der Schweißchloridkonzentration (<30 versus ≥30 mmol/L), der vorherigen Anwendung eines CFTR-Modulators (ja versus nein) und dem Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/ non-F). Die untersuchten Dosierungen sind in Tabelle 4-30 aufgeführt.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX20-121-103 umfasste Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren mit einer homozygoten F508del-Mutation, mit einer heterozygoten F508del-Mutation sowie einer Gating- oder Restfunktionsmutation oder mindestens einer anderen, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechenden CFTR-Mutation und keiner F508del-Mutation im CFTR-Gen. Insgesamt wurden 597 Patientinnen und Patienten von 159 Standorten in den Vereinigten Staaten, Europa, Israel, Australien und Neuseeland rekrutiert und 574 Patientinnen und Patienten randomisiert. Nach der Randomisierung verteilte sich die Studienpopulation auf 289 Patientinnen und Patienten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 285 Patientinnen und Patienten in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Analysiert wurde das Full Analysis Set (FAS). Darin enthalten waren 289 Patientinnen und Patienten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 284 Patientinnen und Patienten in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Davon wurden insgesamt 52 CF-Patientinnen und Patienten (9,1%) in 6 Studienzentren in Deutschland betreut.

In der IVA/TEZ/ELX-Gruppe waren im FAS 144 Patienten (49,8%) männlich und 145 Patientinnen (50,2%) weiblich. Eine vergleichbare Geschlechterverteilung bestand in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mit 149 männlichen Patienten (52,5%) und 135 weiblichen Patientinnen (47,5%).

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten lag zu Baseline in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bei 34,0 ± 12,4 Jahre (Median = 33,8 Jahre). Davon waren 38 Patientinnen und Patienten (13,1%) im Alter von 12 bis <18 Jahren und 251 Patientinnen und Patienten (86,9%) ≥18 Jahre alt. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe betrug das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten 33,3 ± 12,6 Jahre (Median = 32,6 Jahre). Davon waren 41 Patientinnen und Patienten (14,4%) im Alter von 12 bis <18 Jahren und 243 Patientinnen und Patienten (85,6%) ≥18 Jahre alt. Insgesamt war die Studienpopulation im Vergleich zu vorherigen Zulassungsstudien von Kaftrio (z. B VX17-445-102 mit 72,0% ≥18 Jahre in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe (206)) älter. Dies hängt damit zusammen, dass sich der heutige Allgemeinzustand der CF-Patientinnen und Patienten durch die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX stark verbesserte, sodass die Einschlusskriterien der VX20-121-103-Studie erst in einem höheren Alter erfüllt wurden.

Die meisten Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen waren weiß (90,7% in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 95,1% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) und gehörten einer anderen Ethnie (90,3% der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 93,3% der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) als hispanisch/lateinamerikanisch an. Zudem stammte der Großteil der Patientinnen und Patienten aus Nordamerika (36,6% der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 40,1% der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) oder aus dem Rest der Welt (64,4% der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 59,9% der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe).

Das durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen und Patienten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe betrug 65,05 ± 13,35 kg (Median = 63,00 kg) und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 66,58 ± 13,89 kg (Median = 65,00 kg). Die durchschnittliche Körpergröße lag in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bei 167,8 ± 10,1 cm (Median = 167,0 cm) und der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bei 168,7 ± 9,4 cm (Median = 169,0 cm). Der BMI der Patientinnen und Patienten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe lag bei durchschnittlich 22,92 ± 3,27 kg/m² (Median = 22,83 kg/m²) und der zugehörige durchschnittliche BMI z-Score der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline 20 Jahre oder jünger waren (n = 42), lag bei -0,30 ± 0,98 (Median = -0,26). Der durchschnittliche BMI der Patientinnen und Patienten in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe betrug 23,27 ± 4,02 kg/m² (Median = 22,48 kg/m²). Der korrespondierende BMI z-Score der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline 20 Jahre oder jünger waren (n = 53), lag durchschnittlich bei -0,17 ± 0,95 (Median = -0,13) und damit leicht unterhalb des mittleren BMI-Werts der Referenzpopulation. Es wird empfohlen, dass Kinder diesen oder einen besseren BMI-Wert einhalten. Die 15. BMI-Perzentile gilt bei Kindern mit CF (Schulkinder 5 bis 18 Jahre) als Grenzwert für Unterernährung, ab dem eine Ernährungsintervention als nötig angesehen wird (was ungefähr einem z-Score von -1 entspricht) (55, 169).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass beide Studienarme hinsichtlich der Patientencharakteristika zu Baseline vergleichbar waren.

Krankheitsbezogene Charakteristika der Studienpopulation.

In der IVA/TEZ/ELX-Gruppe hatten 166 Patientinnen und Patienten (57,4%) am Tag -14 einen FEV_1%-Wert von unter 70 Prozentpunkten, während 123 Patientinnen und Patienten (42,6%) einen FEV_1%-Wert von 70 Prozentpunkten oder höher aufwiesen. Der durchschnittliche FEV_1%-Wert zu Baseline betrug 66,4 ± 14,9% (Median = 66,9%), was eine eingeschränkte Lungenfunktion anzeigt (normwertiger FEV_1%-Wert: > 80 Prozentpunkte, eingeschränkter FEV_1%-Wert: 40–80 Prozentpunkte, stark eingeschränkter FEV_1%-Wert: <40 Prozentpunkte). Die Schweißchloridkonzentration lag in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe am Tag -14 bei 81 Patientinnen und Patienten (28,0%) unter 30 mmol/L, während 205 Patientinnen und Patienten (70,9%) eine Schweißchloridkonzentration von 30 mmol/L oder höher hatten. Bei 3 Patientinnen und Patienten (1,0%) konnte kein Wert erhoben werden. Die durchschnittliche Schweißchloridkonzentration zu Baseline betrug 42,1 ± 17,9 mmol/L (Median = 41,6 mmol/L). Daher hatten viele Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtenden Bereich sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Der durchschnittliche Wert des CFQ-R RD (engl: *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised respiratory domain*) zu Baseline betrug in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 85,6 ± 13,2 Punkte (Median = 88,9). Die Werte des CFQ-R RD reichen von 0 bis 100 Punkte, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. Dabei ist anzumerken, dass die CFQ-R RD-Werte der Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline deutlich über den von CF-Patientinnen und -Patienten berichteten Werten liegen, die noch keine Behandlung mit dem hochwirksamen CFTR-Modulator IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor erhalten haben (207). 153 Patientinnen und Patienten (52,9%) hatten in den letzten 2 Jahren vor dem Screening eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. Die Genotypen der Mutationen in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe verteilten sich auf 224 Patientinnen und Patienten (77,5%) mit einem F/F-Genotyp, 20 Patientinnen und Patienten (6,9%) mit einem F/G-Genotyp, 23 Patientinnen und Patienten (8,0%) mit einem F/RF-Genotyp und 22 Patientinnen und Patienten (7,6%) mit einem auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F-Genotyp.

In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe wiesen am Tag -14 161 Patientinnen und Patienten (56,7%) einen FEV_1%-Wert von unter 70 Prozentpunkten auf, während 123 Patientinnen und Patienten (43,3%) einen FEV_1%-Wert von 70 Prozentpunkten oder höher hatten. Zu Baseline lag der durchschnittliche FEV_1%-Wert mit 67,2 ± 14,6% (Median = 66,9%) im eingeschränkten Lungenfunktionsbereich (normwertiger FEV_1%-Wert: > 80 Prozentpunkte, eingeschränkter FEV_1%-Wert: 40–80 Prozentpunkte, stark eingeschränkter FEV_1%-Wert: <40 Prozentpunkte). In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe hatten am Tag -14 78 Patientinnen und Patienten (27,5%) eine Schweißchloridkonzentration von unter 30 mmol/L und 205 Patientinnen und Patienten (72,2%) eine Schweißchloridkonzentration von 30 mmol/L oder höher. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,4%) wurde kein Wert erhoben. Die durchschnittliche Schweißchloridkonzentration zu Baseline lag bei 43,4 ± 18,5 mmol/L (Median = 43,0 mmol/L). Daher hatten auch in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe viele Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration unter dem

diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Der durchschnittliche CFQ-R RD-Wert zu Baseline betrug in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 85,7 ± 13,2 (Median = 88,9). Dabei ist auch für die D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe anzumerken, dass die CFQ-R RD-Werte der Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline deutlich über den von CF-Patientinnen und -Patienten berichteten Werten liegen, die noch keine Behandlung mit dem hochwirksamen CFTR-Modulator IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor erhalten haben (207). In den letzten 2 Jahren vor dem Screening hatten 156 Patientinnen und Patienten (54,9%) eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe hatten 222 Patientinnen und Patienten (78,2%) einen F/F-Genotyp, 19 Patientinnen und Patienten (6,7%) einen F/G-Genotyp, 23 Patientinnen und Patienten (8,1%) einen F/RF-Genotyp und 20 Patientinnen und Patienten (7,0%) einen auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F-Genotyp.

Zusammenfassend waren auch die krankheitsbezogenen Patientencharakteristika beider Studienarme der Studie VX-121-103 zu Baseline vergleichbar. Da alle CF-Patientinnen und -Patienten bereits mit dem hochwirksamen CFTR-Modulator IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor vorbehandelt wurden, lagen alle diagnostischen Marker bereits zu Baseline über den Werten von behandlungsnaiven Patientinnen und Patienten. Dies spiegelt zum einen die bereits sehr hohe Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX wider und bedeutet gleichzeitig, dass Deckeneffekte möglicherweise den Nachweis eines medizinischen Zusatznutzens von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu IVA/TEZ/ELX beeinflussen können.

Vortherapien und begleitende Therapien

Die Vortherapie in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bestand bei 250 Patientinnen und Patienten (86,5%) aus einer CFTR-Modulatortherapie, darunter 5 Patientinnen und Patienten (1,7%), die Ivacaftor als Monotherapie (Kalydeco) einnahmen, 17 Patientinnen und Patienten (5,9%), die Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) einnahmen, 24 Patientinnen und Patienten (8,3%), die die Zweifachkombination aus Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko oder Symkevi) zuzüglich Ivacaftor einnahmen und 204 Patientinnen und Patienten (70,6%), die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor als Triple-Kombination (Trikafta oder Kaftrio) zuzüglich Ivacaftor einnahmen. Insgesamt 39 Patientinnen und Patienten (13,5%) wurden nicht mit einem CFTR-Modulator behandelt. 179 Patientinnen und Patienten (61,9%) nahmen zudem in der Vorgeschichte Dornase alfa ein, 109 Patientinnen und Patienten (37,7%) Azithromycin, 106 Patientinnen und Patienten (36,7%) nahmen inhalative Antibiotika, 242 Patientinnen und Patienten (83,7%) inhalative Bronchodilatatoren ein und 159 Patientinnen und Patienten (55,0%) hatten in der Vorgeschichte hypertone Kochsalzlösung inhaliert.

In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe hatten 241 Patientinnen und Patienten (84,9%) eine Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator eingenommen, darunter nahmen 11 Patientinnen und Patienten (3,9%) Ivacaftor als Monotherapie (Kalydeco), 19 Patientinnen und Patienten (6,7%) Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi), 26 Patientinnen und Patienten (9,2%) die Zweifachkombination aus Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko oder Symkevi) zuzüglich Ivacaftor und 185 Patientinnen und Patienten (65,1%) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor als Triple-

Kombination (Trikafta oder Kaftrio) zuzüglich Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor ein. 43 Patientinnen und Patienten (15,1%) wurden nicht mit einem CFTR-Modulator behandelt. 177 Patientinnen und Patienten (62,3%) nahmen zudem in der Vorgeschichte Dornase alfa, 113 Patientinnen und Patienten (39,8%) Azithromycin, 93 Patientinnen und Patienten (32,7%) inhalative Antibiotika und 254 Patientinnen und Patienten (89,4%) inhalative Bronchodilatatoren ein. Des Weiteren hatten 144 Patientinnen und Patienten (50,7%) in der Vorgeschichte hypertone Kochsalzlösung inhaliert.

Die Angaben zu den Begleittherapien sind in Tabelle 4-26 bis Tabelle 4-28 enthalten.

Während der Studie benötigten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 11,07% der Patientinnen und Patienten keine Antibiotikatherapie, während dieser Anteil der Patientinnen und Patienten in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mit 13,03% höher war. Zudem erhielten während der Studie VX20-121-103 in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 44,98% der Patientinnen und Patienten mindestens vier Antibiotikatherapien, während in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nur 41,55% diese hohe Anzahl an Antibiotikatherapien benötigten. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe benötigten außerdem 28,91% der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline kein Antibiotikum bekamen, auch unter der Behandlung während der Studie weiterhin keine Antibiotikatherapie. In der IVA/TEZ/ELX-Gruppe lag der Anteil der Patientinnen und Patienten, die weiterhin keine Antibiotikatherapie erhalten mussten, bei 26,45%.

Außerdem bekamen während der Studie 17,65% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bekamen mit 15,49% während der Studie weniger Patientinnen und Patienten mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie. Von den Patientinnen und Patienten, die zu Baseline kein Antibiotikum bekamen, erhielten in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe während der Studie 13,22% mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bekamen nur 10,94% der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline kein Antibiotikum erhielten, mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie im Verlauf der Studie und 89,06% der Patientinnen und Patienten benötigten auch weiterhin keine i.v. Antibiotikatherapie.

Mindestens eine, zu Baseline laufende Physiotherapie erhielten 46,37% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 42,96% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Während der Studie lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit laufender Physiotherapie bei 46,71% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 43,66% Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe.

Mindestens eine Form von inhalativer Medikation bekamen zu Baseline 91,35% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 94,72% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Während der Studie lag der Anteil der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe, die inhalative Medikation erhielten, bei 92,73% und 96,48% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe.

Eine laufende mykolytische Therapie erhielten zu Baseline 79,58% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 75,00% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Während der Studie bekamen 81,31% der Patientinnen und Patienten

der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 77,46% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine mykolytische Therapie.

Eine inhalative Medikation gegen eine obstruktive Lungenerkrankung bekamen zu Baseline in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 83,39% der Patientinnen und Patienten und 89,44% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Während der Studie erhielten 85,47% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 91,90% der Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine inhalative Medikation gegen eine obstruktive Lungenerkrankung.

Insgesamt waren damit auch die Vortherapien sowie die verfügbaren begleitenden Therapien zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Studien- und Therapieabbrüche

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die IVA/TEZ/ELX erhielten, brachen insgesamt 16 von 289 Patientinnen und Patienten (5,5%) die Therapie ab. Die Gründe dafür waren UE (9 von 289 Patientinnen und Patienten, 3,1%; PT Alaninaminotransferase erhöht, PT Aspartataminotransferase erhöht, PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, PT Lungenfunktion erniedrigt, PT Ermüdung, PT Husten, PT Hyperreaktion auf Stimuli, PT Mentale Erschöpfung, PT Distales intestinales Obstruktionssyndrom, PT Cholangitis, PT Mangelernährung), die Verweigerung der weiteren Behandlung nicht aufgrund eines UE (1 von 289 Patientinnen und Patienten, 0,3%), Nichteinhaltung der Studienmedikation (1 von 289 Patientinnen und Patienten, 0,3%), Schwangerschaft (3 von 289 Patientinnen und Patienten, 1,0%) und sonstige Gründe (2 von 289 Patientinnen und Patienten, 0,7%). 10 von 289 Patientinnen und Patienten (3,5%) brachen die Studie frühzeitig ab. Die Gründe dafür waren UE (3 von 289 Patientinnen und Patienten, 1,0%), die Rücknahme der Einwilligung nicht aufgrund eines UE (1 von 289 Patientinnen und Patienten, 0,3%), Nichteinhaltung der Studienprozeduren (1 von 289 Patientinnen und Patienten, 0,3%) und sonstige Gründe (5 von 289 Patientinnen und Patienten, 1,7%).

In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe brachen insgesamt 25 von 284 Patientinnen und Patienten (8,8%) die Therapie ab. Die Gründe dafür waren UE (14 von 284 Patientinnen und Patienten, 4,9%; PT Alaninaminotransferase erhöht, PT Aspartataminotransferase erhöht, PT Bilirubin im Blut erhöht, PT Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht, PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht, PT Sputum anomal, PT Ermüdung, PT Husten, PT Dysphonie, PT Sputum verfärbt, PT Sputum vermehrt, PT Amnesie, PT Lethargie, PT Agitiertheit, PT Angst, PT Depression, PT Schlaflosigkeit, PT Mentale Erschöpfung, PT Stress, PT Starke Menstruationsblutung), die Verweigerung der weiteren Behandlung nicht aufgrund eines UE (2 von 284 Patientinnen und Patienten, 0,7%), Lost-to-follow-up (1 von 284 Patientinnen und Patienten, 0,4%), kommerzielle Verfügbarkeit eines Medikaments (1 von 284 Patientinnen und Patienten, 0,4%), Nichteinhaltung der Studienmedikation (1 von 284 Patientinnen und Patienten, 0,4%), Schwangerschaft (4 von 284 Patientinnen und Patienten, 1,4%) und sonstige Gründe (3 von 284 Patientinnen und Patienten, 1,1%). 20 von 284 Patientinnen und Patienten dieser

Behandlungsgruppe (7,0%) brachen die Studie frühzeitig ab. Die Gründe dafür waren UE (9 von 284 Patientinnen und Patienten, 3,2%), die Rücknahme der Einwilligung nicht aufgrund eines UE (3 von 284 Patientinnen und Patienten, 1,1%), Lost-to-follow-up (1 von 284 Patientinnen und Patienten, 0,4%), kommerzielle Verfügbarkeit eines Medikaments (1 von 284 Patientinnen und Patienten, 0,4%), Nichteinhaltung der Studienprozeduren (1 von 284 Patientinnen und Patienten, 0,4%), Entscheidung der Ärztin oder des Arztes (1 von 284 Patientinnen und Patienten, 0,4%) und sonstige Gründe (4 von 284 Patientinnen und Patienten, 1,4%).

Bei den Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation handelt es sich um CF-typische Medikationen. Eine detaillierte Darstellung der eingesetzten Therapien findet sich in den Zusatzanalysen zur Studie VX20-121-103 in Anhang 4-G (siehe Tabelle 2.1.6). Analysiert wurden dabei jene Medikationen, die nach Beendigung der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX bzw. D-IVA/TEZ/VNZ initiiert wurden.

Analysepopulationen

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Studien VX20-121-102 und -103 erfolgte jeweils anhand der Full Analysis Set (FAS)-Population, welche alle Patienten umfasst, die aufgrund der entsprechenden Mutation im CFTR-Gen für den Einschluss geeignet waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/ Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Safety-Population, in der die Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase erhalten haben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Gesamtschau betrachtet, wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Der überwiegende Anteil der eingeschlossenen CF-Patientinnen und Patienten war weißer Abstammung (IVA/TEZ/ELX: 97,5%, D-IVA/TEZ/VNZ: 97,4%). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten, europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren sowie CF-Zentren in Australien, Neuseeland und Israel. In der Studie VX20-121-102 wurden insgesamt 58 CF-Patientinnen und -Patienten (14,6%) in 13 Studienzentren in Deutschland untersucht und behandelt. In der Studie VX20-121-103 wurden 52 CF-Patientinnen und Patienten (9,1%) in 6 Studienzentren in Deutschland betreut. Auch die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Deutschland erfolgt in spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen.

Im Rahmen der Studie wurde Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verabreicht. Diese umfasste insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie sowie Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen (siehe Tabelle 4-21 bis Tabelle 4-23). Dies entspricht der vom G-BA im

Beratungsgespräch vom 13.06.2024 definierten Best-Supportive-Care von CF-Patientinnen und Patienten sowie ebenfalls den aktuell geltenden Leitlinien und Empfehlungen zur Versorgung von CF-Patientinnen und Patienten in Deutschland (208-210). Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX20-121-102	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX20-121-103	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie VX20-121-102 und die Studie VX20-121-103 sind randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studien. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Run-in-Phase zufällig und mittels eines computergenerierten Randomisierungscodes. Außerdem erfolgte die Randomisierung in beiden Studien stratifiziert nach dem Alter bei der ersten Visite (<18 versus ≥18 Jahre), dem FEV_1%, das während der Run-in-Phase bestimmt wurde (<70 versus ≥70%), der Schweißchloridkonzentration (<30 versus ≥30 mmol/L) und der vorherigen Anwendung eines CFTR-Modulators (ja versus nein). In der Studie VX20-121-103 wurde zusätzlich nach dem Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/ non-F) stratifiziert. Die Daten aller Patientinnen und Patienten wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass die Analysen in beiden Studien

nach dem ITT-Prinzip erfolgten. Die Studienteilnehmenden sowie die involvierten Prüfärztinnen und -ärzte und das Personal waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien als niedrig eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Untersucht in Studie**	
	VX20-121-102	**VX20-121-103**
Mortalität: Anzahl der Todesfälle	ja	ja
Morbidität: Pulmonale Exazerbationen		
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“	ja	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie	
	VX20-121-102	VX20-121-103
• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	ja	ja
• Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	ja	ja
• Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	ja	ja
Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) gegenüber Baseline	ja	ja
Morbidität: Schweißchloridkonzentration		
• Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline	ja	ja
• Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L	ja	ja
• Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L	ja	ja
Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand		
• Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline	ja	ja
• Absolute Veränderung des BMI z-Score gegenüber Baseline	ja	ja
• Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline	ja	ja
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens		
• Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen o Atmungssystem (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) o Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) o Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version)	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens		
• Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen o Körperbild (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) o Essstörungen (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) o Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) o Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version)	ja	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie	
	VX20-121-102	VX20-121-103
○ Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) ○ Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) ○ Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) ○ Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) ○ Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) ○ Schulaktivitäten (Eltern-Version)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)		
• Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen ○ Wirksamkeit ○ Nebenwirkungen ○ Anwenderfreundlichkeit ○ Gesamtzufriedenheit	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:		
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT		
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT	ja	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

4.3.1.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle - RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst

präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	**Anzahl der Todesfälle** Anteil der Patientinnen und Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase ein UE gemeldet wurde, das den Tod der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers verursachte bzw. den Behandlungs-/Studienabbruch aufgrund von Tod. Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI und p-Wert angegeben. Die Analysen und die Darstellung beruhen jeweils auf dem Safety Set.
VX20-	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102

Studie	Operationalisierung
121-103	erhoben und operationalisiert.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
In der Studie VX20-121-102 sind keine Todesfälle aufgetreten.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Studie VX20-121-102 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Studie VX20-121-103

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
In der Studie VX20-121-103 sind keine Todesfälle aufgetreten.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Studie VX20-121-103 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Morbidität: Pulmonale Exazerbationen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	**Pulmonale Exazerbationen** Eine pulmonale Exazerbation ist laut Studienprotokoll definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr der folgenden Krankheitsanzeichen/Symptomen: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Unwohlsein, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber >38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung Die folgenden Endpunkte wurden im Rahmen der pulmonalen Exazerbation betrachtet: • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotika-Behandlung • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation • Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation • Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“

Studie	Operationalisierung
	In diesem Abschnitt wird jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung und die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung bis Woche 52 dargestellt. Als Effektschätzer wurden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit dem jeweiligen 95%-KI und dem zweiseitigen p-Wert für Überlegenheit angegeben. Der zweiseitige p-Wert für Überlegenheit wurde mittels Generalized Linear Model (GLM) mit Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen analysiert. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation und die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation als mediane Zeit und Hazard Ratio (HR) dargestellt. Das HR wird mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet mit einer Adjustierung nach, Behandlung, kontinuierlichem FEV_1% zu Baseline, Schweißchloridkonzentration zu Baseline und Alter zu Screening (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre). Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ betrachtet. Das Auftreten des PT wurde im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse dokumentiert. Hier wurde das Vorliegen einer pulmonalen Exazerbation durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt anhand der vorliegenden Krankheitsanzeichen/Symptomen festgestellt. Der PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ ist Teil des international standardisierten medizinischen Terminologiesystems MedDRA (MedDRA Code 10070608) und zählt zum High Level Term „Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Dargestellt wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sowie die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit diesem UE nach Schweregrad (Maximum Grad 1 oder 2/ Maximum Grad 3, 4 oder 5) und die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“, die bis Woche 52 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftraten. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung der Prüfärztin oder des Prüfarztes unter Berücksichtigung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Kriterien, Version 5.0). Dargestellt sind die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Diese Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set.
VX20-121-103	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102 erhoben und operationalisiert. Der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/ non-F) wird dabei als zusätzlicher fester Effekt in das Cox-Proportional-Hazards-Modell aufgenommen. Außerdem fließt der Genotyp als zusätzliche Kovariable in den Vergleich der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation, mit mindestens einer

Studie	Operationalisierung
	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation, mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung bzw. mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung ein, um den zweiseitigen p-Wert für die Überlegenheit der Effektschätzer mittels GLM zu berechnen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: pulmonale Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin bzw. der Arzt hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, sodass die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen

Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Pulmonale Exazerbationen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	60 (29,7)	50 (25,5)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,8711 (0,6366; 1,1920)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,3885	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,8104 (0,5172; 1,2699)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,3590	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0451 (-0,1305; 0,0403)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	0,3002	
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	17 (8,4)	8 (4,1)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,5004 (0,2216; 1,1301)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0958	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,4770 (0,2002; 1,1363)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,0946	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	N/C	

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	26 (12,9)	10 (5,1)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,4038 (0,2005; 0,8133)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0111	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,3671 (0,1713; 0,7866)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,0100	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	N/C	
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	26 (12,9)	10 (5,1)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,4038 (0,2005; 0,8133)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0111	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,3671 (0,1713; 0,7866)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,0100	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	N/C	
i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	10 (5,0)	3 (1,5)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,2973 (0,0833; 1,0609)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0616	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,2881 (0,0776; 1,0688)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,0628	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	N/C	
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation ohne i.v. Antibiotika		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	0	0

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	NA	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	NA	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	NA	

Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert.

Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.

a: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist ein Log-Binomial-Modell.

b: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist eine Binomialverteilung mit Logit-Link.

c: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist eine Binomialverteilung mit Identity-Link.

NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar.

N/C: Modell konvergierte nicht.

Quelle: Tabelle 1.4.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-39 zeigt die Ergebnisse für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, mindestens einer i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation, mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung und mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt trat in der Studie VX20-121-102 bis Woche 52 bei 60 von 202 Patientinnen und Patienten (29,7%) unter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und bei 50 von 196 Patientinnen und Patienten (25,5%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. Das

RR betrug 0,8711 ([95%-KI] = [0,6366; 1,1920]; p = 0,3885).

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation trat bis Woche 52 bei 17 von 202 Patientinnen und Patienten (8,4%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 8 von 196 Patientinnen und Patienten (4,1%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant, zeigte jedoch einen numerischen Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX mit einem RR von 0,5004 ([95%-KI] = [0,2216; 1,1301]; p = 0,0958).

Eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation trat bei 26 von 202 Patientinnen und Patienten (12,9%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 10 von 196 Patientinnen und Patienten (5,1%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ statistisch signifikant, mit einem RR von 0,4038 ([95%-KI] = [0,2005; 0,8133]; p = 0,0111).

Eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation trat bei 26 von 202 Patientinnen und Patienten (12,9%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 10 von 196 Patientinnen und Patienten (5,1%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ statistisch signifikant, mit einem RR von 0,4038 ([95%-KI] = [0,2005; 0,8133]; p = 0,0111).

Mindestens eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung trat bei 10 von 202 Patientinnen und Patienten (5,0%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 3 von 196 Patientinnen und Patienten (1,5%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant, zeigte jedoch einen numerischen Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX mit einem RR von 0,2973 ([95%-KI] = [0,0833; 1,0609]); p = 0,0616).

Eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation ohne i.v.-Antibiotikabehandlung trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Insgesamt war damit die Wahrscheinlichkeit für eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation sowie die Wahrscheinlichkeit für eine pulmonale Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikatherapie führte, innerhalb der Analyseperiode von 52 Wochen mit D-IVA/TEZ/VNZ statistisch signifikant geringer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. Die Häufigkeit eines pulmonalen Ereignisses korreliert dabei mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (140). Wenn eine pulmonale Exazerbation im Leben von CF-Patientinnen und Patienten auftritt, ist dies aufgrund der abnehmenden Lungenfunktion, häufigen Krankenhausaufenthalten und geringerer Lebenserwartung ein Lebensqualitäts-einschränkendes Ereignis. Insbesondere i.v. Antibiotikatherapien dienen der Behandlung schwerer Exazerbationen, während orale Antibiotika üblicherweise bei milderen Exazerbationen eingesetzt werden (141). Die i.v.-Therapie ist aufgrund ihres invasiven

Charakters für Patientinnen und Patienten besonders belastend, sodass deren Vermeidung von hoher und direkter Patientenrelevanz ist.

Sowohl in Studie VX20-121-102 (Tabelle 4-39) als auch in Studie VX20-121-103 (Tabelle 4-44) erlitten jeweils mehr Patientinnen und Patienten eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation als eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation. Somit können mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen nicht vollständig durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierungen führen, abgebildet sein. Dies wird zusätzlich dadurch gestützt, dass die intravenöse Verabreichung von Antibiotika im häuslichen Umfeld bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland eine etablierte Therapieform darstellt und in anderen Ländern bereits seit Jahren für weitere Patientengruppen zum Versorgungsstandard gehört (162). Diese Ergebnisse decken sich mit den Einschätzungen klinischer Expertinnen und Experten im Rahmen der mündlichen Anhörung des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu D-IVA/TEZ/VNZ. Prof. Dr. Schwarz (DGP) betonte, dass i.v.-Therapien ein Marker für schwere Exazerbationen sind, die ambulant oder stationär behandelt werden können. Eine ambulant durchgeführte i.v.-Therapie weist bereits auf eine schwere Exazerbation hin, während eine stationäre Aufnahme eine weitere Eskalationsstufe darstellt und die schwersten klinischen Verläufe abbildet (14). Die in der mündlichen Anhörung vom G-BA angeforderten und im Anschluss an die Anhörung nachgereichten Analysen bestätigen diese Einschätzung: In den Studien VX20-121-102 (Tabelle 4-39) und VX20-121-103 (Tabelle 4-44) wurden alle Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, mit i.v. Antibiotika behandelt und erfüllten damit zugleich die Definition einer „mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen“. Es führten jedoch nicht alle Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt wurden, auch zu einer Hospitalisierung. Dies stützt die im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Orphan-Bewertung von D-IVA/TEZ/VNZ getroffene Aussage der DGP, dass alle mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen schwerere Ereignisse darstellen und dass die Untergruppe der Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen, die schwersten Exazerbationsereignisse abbilden (14). Damit wird die klare Patientenrelevanz beider Endpunkte eindeutig unterstrichen.

Die Tabelle 4-40 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb einer Analyseperiode von 52 Wochen in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	60 (29,7)	50 (25,5)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	142 (70,3)	146 (74,5)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, Kaplan-Meier-Schätzer (95%-KI), Woche 52	0,6955 (0,6258; 0,7547)	0,7408 (0,6727; 0,7968)
Hazard Ratio (95%-KI)[a]	0,8413 (0,5777; 1,2253)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,3677	

Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert.

Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.

a: Cox Proportional Hazards Regression: adjustiert für Behandlung, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline, Schweißchloridkonzentration zu Baseline.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.6.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Insgesamt trat bei 60 von 202 Patientinnen und Patienten (29,7%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 50 von 196 Patientinnen und Patienten (25,5%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine pulmonale Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation war damit sowohl bei Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe als auch bei den Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nicht berechenbar.

Hinsichtlich der ereignisfreien Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Hazard Ratio lag bei 0,8413 ([95%-KI] = [0,5777; 1,2253]; p = 0,3677).

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation.

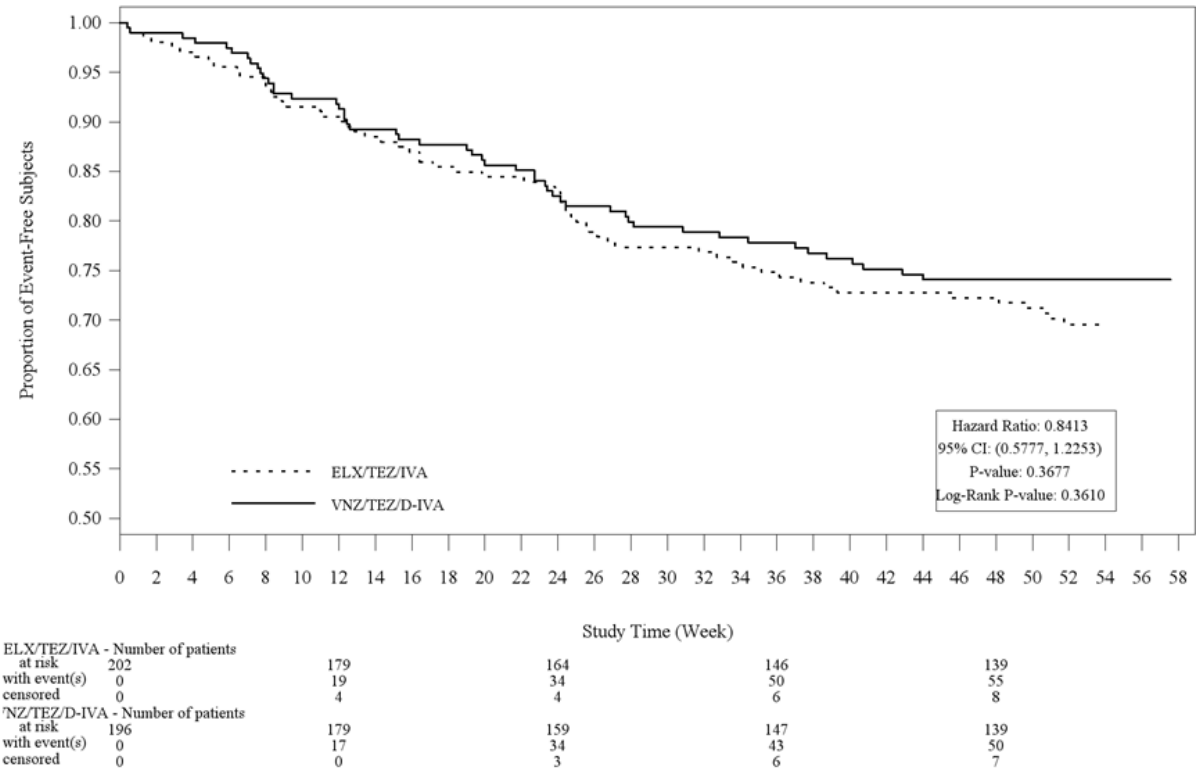


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.6.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Die nachfolgende Tabelle 4-41 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, innerhalb einer Analyseperiode von 52 Wochen in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (8,4)	8 (4,1)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	185 (91,6)	188 (95,9)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, Kaplan-Meier-Schätzer (95%-KI), Woche 52	0,9139 (0,8652; 0,9456)	0,9584 (0,9186; 0,9790)
Hazard Ratio (95%-KI)[a]	0,4863 (0,2098; 1,1271)	

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0928	
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. a: Cox Proportional Hazards Regression: adjustiert für Behandlung, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.7.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)		

Insgesamt trat bei 17 von 202 Patientinnen und Patienten (8,4%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 8 von 196 Patientinnen und Patienten (4,1%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation war damit sowohl bei Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe als auch bei den Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nicht berechenbar.

Hinsichtlich der ereignisfreien Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 ergab sich zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch zeichnete sich bereits ab, dass die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb der Analyseperiode von 52 Wochen geringer mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX war. Das Hazard Ratio lag bei 0,4863 ([95%-KI] = [0,2098; 1,1271]; p = 0,0928) und zeigt einen numerischen Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen.

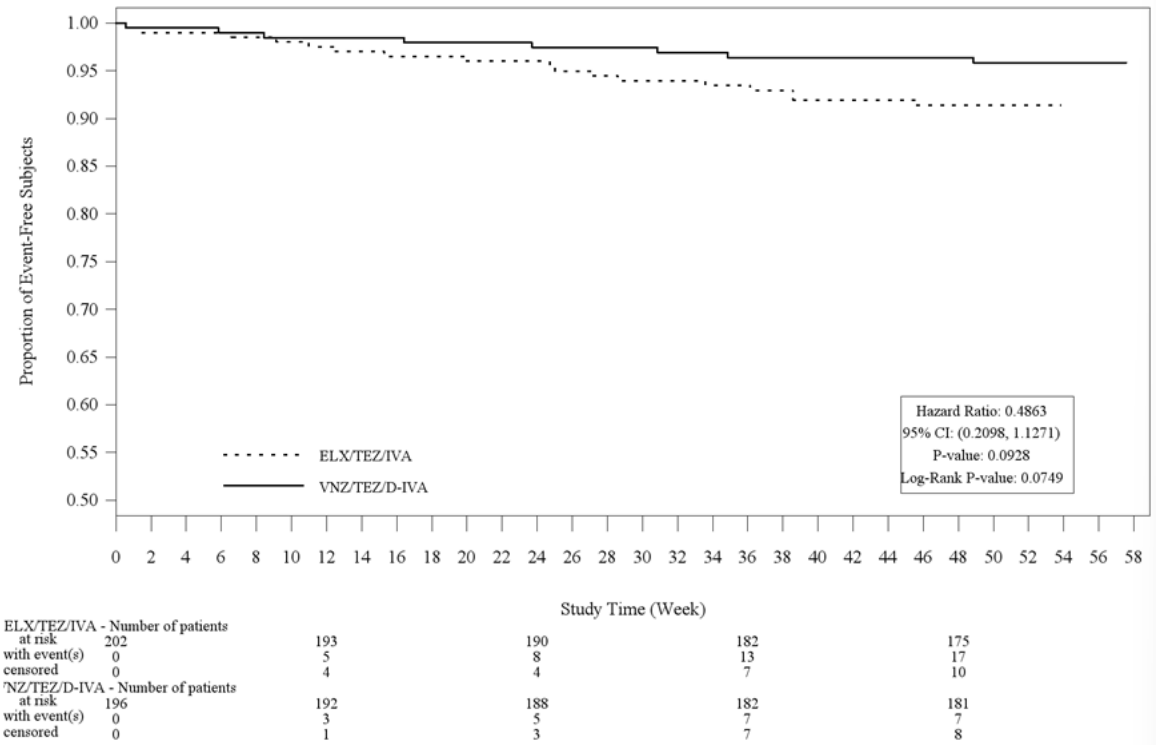


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Quelle: Abbildung 1.2.1.7.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Die nachfolgende Tabelle 4-42 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation, innerhalb einer Analyseperiode von 52 Wochen in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (12,9)	10 (5,1)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	176 (87,1)	186 (94,9)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, Kaplan-Meier-Schätzer (95%-KI), Woche 52	0,8684 (0,8127; 0,9084)	0,9481 (0,9056; 0,9717)
Hazard Ratio (95%-KI)[a]	0,3854 (0,1857; 0,7997)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0105	

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. a: Cox Proportional Hazards Regression: adjustiert für Behandlung, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline, Schweißchloridkonzentration zu Baseline. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.7.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)		

Insgesamt trat bei 26 von 202 Patientinnen und Patienten (12,9%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 10 von 196 Patientinnen und Patienten (5,1%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation war sowohl bei Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe als auch bei den Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nicht berechenbar.

Hinsichtlich der ereignisfreien Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Das Hazard Ratio lag bei 0,3854 ([95%-KI] = [0,1857; 0,7997]; p = 0,0105).

Insgesamt war damit unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ die Wahrscheinlichkeit einer i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation innerhalb der Analyseperiode von 52 Wochen statistisch signifikant geringer und die ereignisfreie Wahrscheinlichkeit zu Woche 52 statistisch signifikant höher im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation.

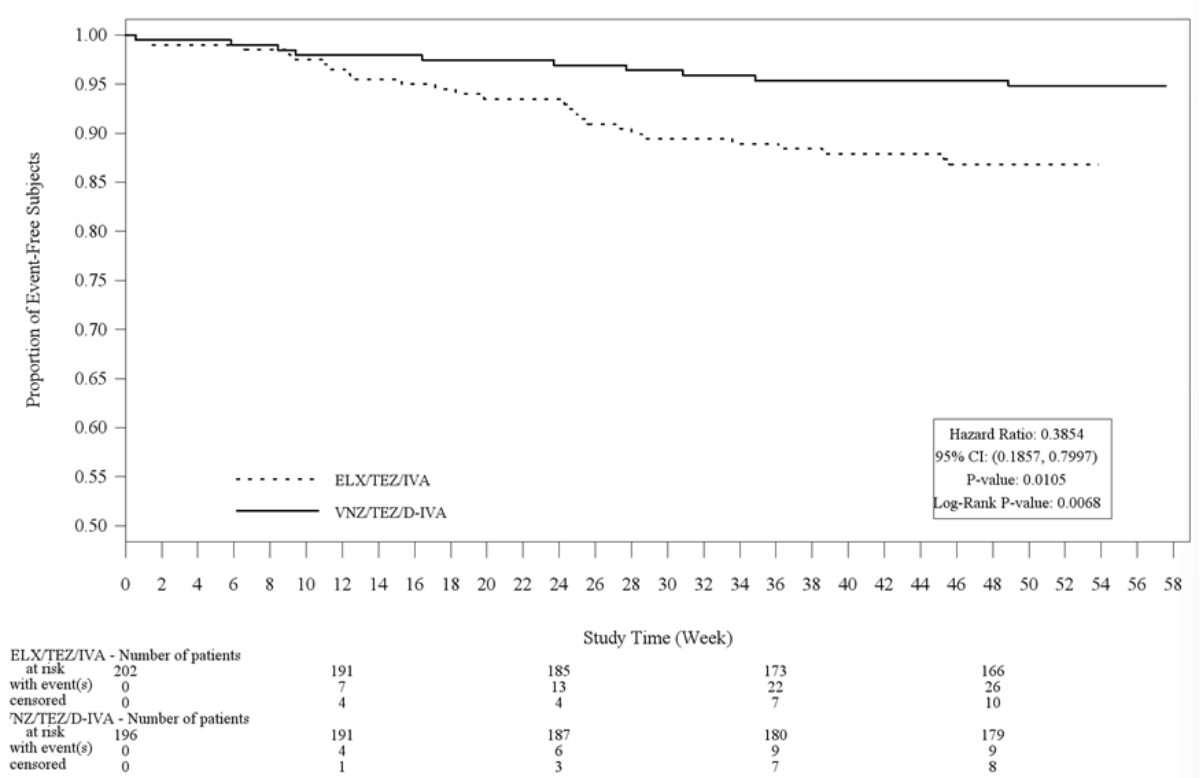


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.8.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Die nachfolgende Tabelle 4-43 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52 in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ. Dieser Endpunkt ist in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ein Endpunkt der Kategorie Morbidität (15), unmittelbar patientenrelevant und daher zu berücksichtigen.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
n (%)	70 (34,65)	57 (29,08)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,8392 (0,6284; 1,1207)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2349	

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,7733 (0,5065; 1,1805)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2336	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0557 (-0,1471; 0,0357)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2320	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2)		
n (%)	61 (30,20)	52 (26,53)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,8786 (0,6422; 1,2019)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4181	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,8347 (0,5393; 1,2919)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4175	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0367 (-0,1252; 0,0518)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4166	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5)		
n (%)	9 (4,46)	5 (2,55)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,5726 (0,1953; 1,6783)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3095	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,5614 (0,1848; 1,7057)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3086	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0190 (-0,0551; 0,0170)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,300	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
n (%)	23 (11,39)	11 (5,61)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,4929 (0,2470; 0,9838)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0448	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,4627 (0,2192; 0,9770)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0433	

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0577 (-0,1121; -0,0034)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0374	
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.3.1.12 aus den Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102 (204)		

Tabelle 4-43 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52. Dieses UE trat bei 70 von 202 Patientinnen und Patienten (34,65%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe auf. Bei 61 Patientinnen und Patienten wurden infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF dem maximalen Schweregrad mild oder moderat (Grad 1 oder 2) zugeordnet und bei 9 Patientinnen und Patienten maximal schwer oder potenziell lebensbedrohlich (Grad 3 oder 4). In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe traten bei 57 von 196 Patientinnen und Patienten (29,08%) UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“ auf. Bei 52 Patientinnen und Patienten waren die UE maximal mild oder moderat (Grad 1 oder 2) und bei 5 Patientinnen und Patienten maximal schwer oder potenziell lebensbedrohlich (Grad 3 oder 4). Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF in Form eines SUE wurden bei 23 von 202 Patientinnen und Patienten (11,39%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 11 von 196 Patientinnen und Patienten (5,61%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe berichtet. Das RR betrug 0,4929 ([95%-KI] = [0,2470; 0,9838], p = 0,0448) und zeigte somit einen statistisch signifikanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX an. Insgesamt war damit die Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose innerhalb der Analyseperiode von 52 Wochen statistisch signifikant geringer mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. Die Häufigkeit eines pulmonalen Ereignisses korreliert dabei mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (140). Wenn eine pulmonale Exazerbation im Leben von CF-Patientinnen und Patienten auftritt, ist dies aufgrund der abnehmenden Lungenfunktion, häufigen Krankenhausaufenthalten und geringerer Lebenserwartung ein Lebensqualitäts-einschränkendes Ereignis. Die Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation ist daher ein hoch patientenrelevantes Ereignis.

Studie VX20-121-103

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	59 (20,4)	61 (21,5)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,0421 (0,7576; 1,4335)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,7997	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,0729 (0,7123; 1,6160)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,7364	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0200 (-0,0476; 0,0875)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	0,5629	
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	9 (3,1)	14 (4,9)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,4298 (0,6225; 3,2840)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,3994	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,4430 (0,6047; 3,4435)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,4085	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	N/C	
i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	17 (5,9)	19 (6,7)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,0957 (0,5714; 2,1011)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,7833	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,1063 (0,5495; 2,2272)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,7772	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	N/C	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	N/C	
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	17 (5,9)	19 (6,7)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,0957 (0,5714; 2,1011)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,7833	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,1063 (0,5495; 2,2272)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,7772	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	N/C	
i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	9 (3,1)	6 (2,1)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,7244 (0,2550; 2,0582)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,5451	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,6917 (0,2334; 2,0497)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,5061	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	N/C	
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation ohne i.v. Antibiotika		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	0	0
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	NA	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	NA	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	NA	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert.		
Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.		
a: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist ein Log-Binomial-Modell.		
b: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist eine Binomialverteilung mit Logit-Link.		
c: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist eine Binomialverteilung mit Identity-Link.		
NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar.		
N/C: Modell konvergierte nicht.		
Quelle: Tabelle 2.4.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

Tabelle 4-44 zeigt die Ergebnisse für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, mindestens einer i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation, mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung und mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt trat in der Studie VX20-121-103 bis Woche 52 bei 59 von 289 Patientinnen und Patienten (20,4%) unter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und bei 61 von 284 Patientinnen und Patienten (21,5%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. Das RR betrug 1,0421 ([95%-KI] = [0,7576; 1,4335]; p = 0,7997).

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation trat bis Woche 52 bei 9 von 289 Patientinnen und Patienten (3,1%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 14 von 284 Patientinnen und Patienten (4,9%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. Das RR betrug 1,4298 ([95%-KI] = [0,6225; 3,2840]; p = 0,3994).

Eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation trat bei 17 von 289 Patientinnen und Patienten (5,9%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 19 von 284 Patientinnen und Patienten (6,7%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. Das RR betrug 1,0957 ([95%-KI] = [0,5714; 2,1011]; p = 0,7833).

Eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder eine i.v.-Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation trat bei 17 von 289 Patientinnen und Patienten (5,9%) unter IVA/TEZ/ELX und bei 19 von 284 Patientinnen und Patienten (6,7%) unter D-IVA/TEZ/VNZ auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. Das RR betrug 1,0957 ([95%-KI] = [0,5714; 2,1011]; p = 0,7833).

Mindestens eine i.v.-Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung trat bei 9 von 289 Patientinnen und Patienten (3,1%) unter IVA/TEZ/ELX und bei 6 von 284 Patientinnen und Patienten (2,1%) unter D-IVA/TEZ/VNZ auf. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. Das RR betrug 0,7244 ([95%-KI] = [0,2550; 2,0582]; p = 0,5451).

Eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation ohne i.v.-Antibiotikabehandlung trat in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf.

Tabelle 4-45 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb einer Analyseperiode von 52 Wochen in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	59 (20,4)	61 (21,5)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	230 (79,6)	223 (78,5)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, Kaplan-Meier-Schätzer (95%-KI), Woche 52	0,7916 (0,7392; 0,8346)	0,7829 (0,7295; 0,8271)
Hazard Ratio (95%-KI)[a]	1,0762 (0,7494; 1,5456)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,6909	
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des		

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. a: Cox Proportional Hazards Regression: adjustiert für Behandlung, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline, Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.6.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

Insgesamt trat bei 59 von 289 Patientinnen und Patienten (20,4%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 61 von 284 Patientinnen und Patienten (21,5%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine pulmonale Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation war damit sowohl bei Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe als auch bei den Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nicht berechenbar.

Hinsichtlich der ereignisfreien Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, Das Hazard Ratio lag bei 1,0762 ([95%-KI] = [0,7494; 1,5456]; p = 0,6909).

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation.

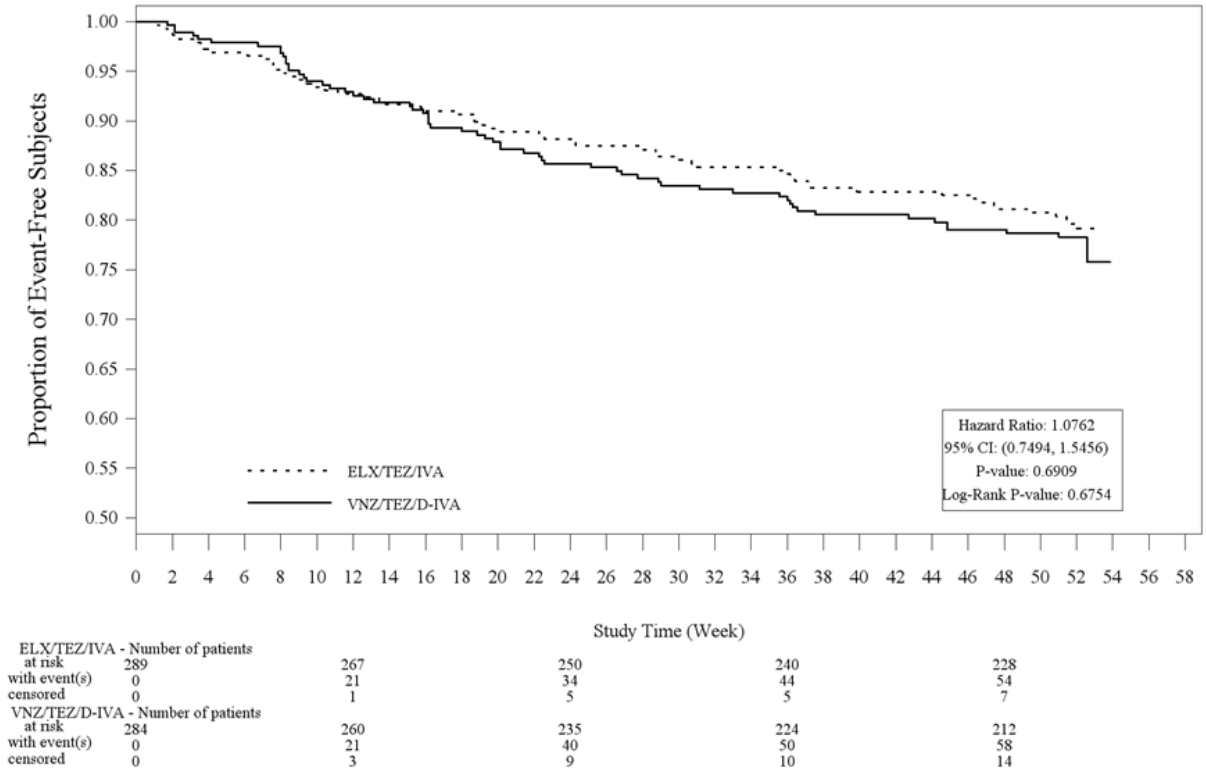


Abbildung 4-14 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.6.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Die nachfolgende Tabelle 4-46 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb einer Analyseperiode von 52 Wochen in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	9 (3,1)	14 (4,9)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	280 (96,9)	270 (95,1)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, Kaplan-Meier-Schätzer (95%-KI), Woche 52	0,9683 (0,9400; 0,9834)	0,9492 (0,9157; 0,9696)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Hazard Ratio (95%-KI)[a]	1,4491 (0,6189; 3,3927)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,3927	
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. a: Cox Proportional Hazards Regression: adjustiert für Behandlung, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline, Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.7.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

Insgesamt trat bei 9 von 289 Patientinnen und Patienten (3,1%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 14 von 284 Patientinnen und Patienten (4,9%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation war damit sowohl bei Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe als auch bei den Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nicht berechenbar.

Hinsichtlich der ereignisfreien Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Hazard Ratio lag bei 1,4491 ([95%-KI] = [0,6189; 3,3927]; p = 0,3927).

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen.

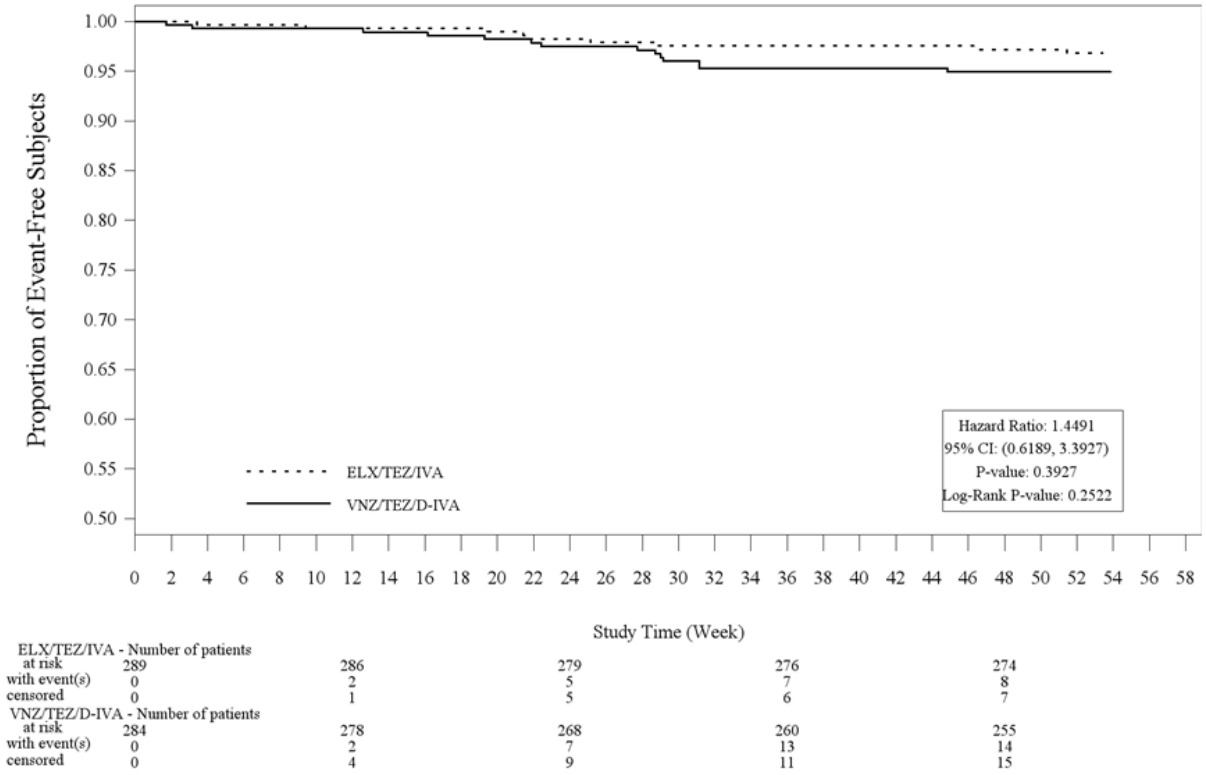


Abbildung 4-15 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Quelle: Abbildung 2.2.1.7.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Die nachfolgende Tabelle 4-47 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation innerhalb einer Analyseperiode von 52 Wochen in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZVNZ**
	N = 289	N = 284
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (5,9)	19 (6,7)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	272 (94,1)	265 (93,3)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Ereignisfreie Wahrscheinlichkeit, Kaplan-Meier-Schätzer (95%-KI), Woche 52	0,9403 (0,9058; 0,9625)	0,9311 (0,8942; 0,9555)
Hazard Ratio (95%-KI)[a]	1,1021 (0,5609; 2,1653)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,7779	

Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher).. Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert.

Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.

a: Cox Proportional Hazards Regression: adjustiert für Behandlung, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline, Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F).

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.8.1aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Insgesamt trat bei 17 von 289 Patientinnen und Patienten (5,9%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 19 von 284 Patientinnen und Patienten (6,7%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation war damit sowohl bei Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe als auch bei den Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nicht berechenbar.

Hinsichtlich der ereignisfreien Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Hazard Ratio lag bei 1,1021 ([95%-KI] = [0,5609; 2,1653]; p = 0,7779).

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation.

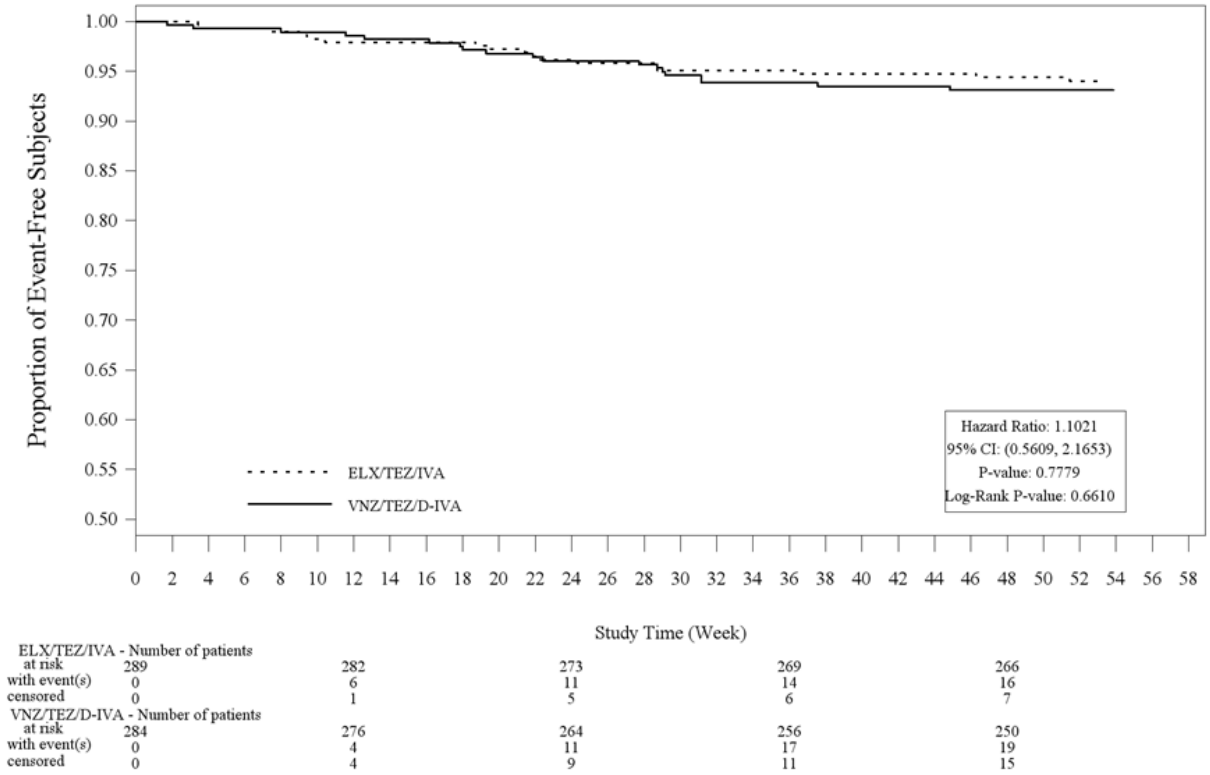


Abbildung 4-16 Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.8.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Die nachfolgende Tabelle 4-48 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52 in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ. Dieser Endpunkt ist in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ein Endpunkt der Kategorie Morbidität (15), unmittelbar patientenrelevant und daher zu berücksichtigen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
n (%)	88 (30,45)	76 (26,76)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,8788 (0,6779; 1,1393)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3295	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,8346 (0,5805; 1,1998)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3289	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0369 (-0,1108; 0,0370)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3281	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2)		
n (%)	80 (27,68)	63 (22,18)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,8014 (0,6016; 1,0674)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,13	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,7447 (0,5091; 1,0895)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,129	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0550 (-0,1257; 0,0157)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1273	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5)		
n (%)	8 (2,77)	13 (4,58)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,6536 (0,6960; 3,9288)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2546	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,6850 (0,6875; 4,1294)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,254	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0181 (-0,0127; 0,0489)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2496	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
n (%)	12 (4,15)	18 (6,34)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,5264 (0,7491; 3,1104)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2442	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,5620 (0,7382; 3,3054)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2435	

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0219 (-0,0146; 0,0584)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2405	
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.3.1.12 aus der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)		

Tabelle 4-48 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52. Dieses UE trat bei 88 von 289 Patientinnen und Patienten (30,45%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe auf. Bei 80 Patientinnen und Patienten (27,68%) waren die infektiösen pulmonale Exazerbationen der CF maximal mild oder moderat (Grad 1 oder 2) und bei 8 Patientinnen und Patienten (2,77%) maximal schwer oder potenziell lebensbedrohlich (Grad 3 oder 4). Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF in Form eines SUE wurde bei 12 von 289 Patientinnen und Patienten (4,15%) berichtet. In der DIVA/TEZ/VNZ-Gruppe traten bei 76 von 284 Patientinnen und Patienten (26,76%) infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF auf. Bei 63 Patientinnen und Patienten (22,18%) waren die UE maximal mild oder moderat (Grad 1 oder 2) und bei 13 Patientinnen und Patienten (4,58%) maximal schwer oder potenziell lebensbedrohlich (Grad 3 oder 4). Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose in Form eines SUE wurden bei 18 von 284 Patientinnen und Patienten (6,34%) berichtet. Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Morbidität: Lungenfunktion (FEV_1%) – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte über die Spirometrie zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), 8 (±5 Tage), 16 (±5 Tage), 24 (±5 Tage), 36 (±5 Tage) und Woche 52 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite vor Verabreichung der Studienmedikation, gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Die Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei Patientinnen und Patienten, • die ihre kurzwirksamem Bronchodilatatoren (z. B. Albuterol) oder ihre Anticholinergika (z. B. Ipratopiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und • die ihre langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) für mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und • die ihre 1x täglich verabreichten langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten. Während des Studienverlaufs wurden sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt und während der Behandlungsphase musste die spirometrische Untersuchung vor der Einnahme der Studienmedikation stattfinden (etwa zur selben Zeit bei jeder Visite). Falls eine Patientin oder ein Patient vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen: • Falls die spirometrische Untersuchung der Patientin oder des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, die Patientin oder der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls die Patientin oder der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Normierung des FEV_1 erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) (104). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Anbieter überprüft. Als Baseline wurde der FEV_1% Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 definiert. Wenn dieser nicht vorhanden war, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung zur oder nach der Visite an Tag -14, einschließlich ungeplanter Visiten, als Baseline verwendet.

Studie	Operationalisierung
	In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV_1% über 52 Wochen dargestellt. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse über 52 Wochen wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24, 36 und 52 geschätzt. Für die Freiheitsgrade im Nenner für den F-Test wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Wenn die Modellschätzung nicht konvergierte, wurde stattdessen eine zusammengesetzte symmetrische Kovarianzstruktur verwendet. Die absolute Veränderung bis Woche 52 wurde in beiden Behandlungsgruppen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt und anhand der LS-Mittelwertdifferenz sowie des hieraus berechneten unverzerrten Schätzers Hedges' g quantifiziert. Das Hedges' g ist das Produkt aus standardisierter Mittelwertdifferenz (SMD) und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Die SMD ist der Quotient aus LS-Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung. Ergänzend wurden pro Behandlungsgruppe die Baseline-Werte, die Werte zu Woche 52 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 deskriptiv dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX20-121-103	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102 erhoben und operationalisiert. Lediglich in das MMRM-Modell geht der Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/ non-F) zusätzlich als fester Effekt mit ein.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei der Studie VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Baseline		
n	201	193
MW (SD)	67,22 (14,64)	67,03 (15,34)
Woche 52		
n	184	177
MW (SD)	67,04 (14,88)	67,05 (15,89)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	184	175
MW (SD)	0,28 (5,31)	0,24 (5,51)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	196	189
LS MW (SE)	0,36 (0,31)	0,48 (0,32)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
95%-KI des LS MW	(-0,26; 0,97)	(-0,15; 1,11)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,2508	0,1361
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,12 (-0,76; 1,00)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,7918	
Hedges' g (SE)	0,03 (0,10)	
Hedges' 95%-KI	(-0,17; 0,23)	
Hedges' p-Wert	0,7917	

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabele 1.2.1.1 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX20-121-102 (204)

Die Studie VX20-121-102 untersuchte die absolute Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV_1% bis Woche 52 (siehe Tabelle 4-51). Ein FEV_1%-Wert von über 80% gilt als normale Lungenfunktion, 50-79% als moderat reduzierte Lungenfunktion, 30-49% als stark reduzierte Lungenfunktion und kleiner 30% als sehr stark reduzierte Lungenfunktion (98) (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Der Mittelwert des FEV_1% zu Baseline betrug 67,22% in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 67,03% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe und war damit in beiden Gruppen durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits in einem lediglich moderat reduzierten Lungenfunktionsbereich.

Die absolute Veränderung des FEV_1% innerhalb einer Behandlung wurde zunächst mit einem MMRM-Modell berechnet, das die Daten aller Visiten bis Woche 52 umfasste. Bei den Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe betrug der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des FEV_1% 0,36% ([95%-KI] = [-0,26; 0,97]; p = 0,2508). In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe betrug der LS-Mittelwert 0,48% ([95%-KI] = [-0,15; 1,11]; p = 0,1361).

Die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) betrug 0,12% ([95%-KI] = [-0,76; 1,00]; p = 0,7918). Das Hedges' g lag bei 0,03 ([95%-KI] = [-0,17; 0,23]; p = 0,7917). Somit zeigte sich hinsichtlich der Lungenfunktion gemessen anhand des FEV_1% kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. In Anbetracht des ansonsten progredient fortschreitenden Verlusts der Lungenfunktion im Krankheitsverlaufs der CF, ist der Erhalt der Lungenfunktion über 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen als Therapieerfolg zu werten.

Studie VX20-121-103

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Baseline		
n	286	279
MW (SD)	66,42 (14,85)	67,24 (14,63)
Woche 52		
n	271	257
MW (SD)	66,38 (15,28)	66,82 (14,85)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	269	254
MW (SD)	-0,08 (5,39)	0,14 (4,87)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	277	271
LS MW (SE)	-0,01 (0,24)	0,31 (0,24)
95%-KI des LS MW	(-0,48; 0,47)	(-0,17; 0,79)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,9806	0,2061
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,31 (-0,36; 0,99)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3597	
Hedges' g (SE)	0,08 (0,09)	
Hedges' 95%-KI	(-0,09; 0,25)	
Hedges' p-Wert	0,3597	

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/ non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Quelle: Tabelle 2.2.1.1 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX20-121-103 (205)		

Die Studie VX20-121-103 untersuchte die absolute Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV_1% bis Woche 52 (siehe Tabelle 4-52). Der Mittelwert des FEV_1% zu Baseline betrug 66,42% in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 67,24% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe und war damit in beiden Gruppen durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits in einem lediglich moderat reduzierten Lungenfunktionsbereich.

Die absolute Veränderung des FEV_1% innerhalb einer Behandlung wurde zunächst mit einem MMRM-Modell berechnet, das die Daten aller Visiten bis Woche 52 umfasste. Bei den Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe betrug der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des FEV_1% -0,01% ([95%-KI] = [-0,48; 0,47]; p = 0,9806). In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe betrug der LS-Mittelwert 0,31% ([95%-KI] = [-0,17; 0,79]; p = 0,2061). Daher resultierte innerhalb der Behandlungen kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Baseline.

Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) betrug 0,31% ([95%-KI] = [-0,36; 0,99]; zweiseitiger p-Wert für Überlegenheit = 0,3597). Das Hedges' g lag bei 0,08 ([95%-KI] = [-0,09; 0,25]; p = 0,3597). Somit zeigte sich hinsichtlich der Lungenfunktion gemessen anhand des FEV_1% ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ und der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. In Anbetracht des ansonsten progredient fortschreitenden Verlusts der Lungenfunktion im Krankheitsverlaufs der CF, ist der Erhalt der Lungenfunktion über 52 Wochen in beiden Behandlungsgruppen als Therapieerfolg zu werten.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Morbidität: Schweißchloridkonzentration – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: Schweißchloridkonzentration – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	Die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) erfolgte zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), Woche 16 (±5 Tage), Woche 24 (±5 Tage), Woche 36 (±5 Tage) und Woche 52 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Die Proben wurden zur Untersuchung und Interpretation an ein Zentrallabor verschickt und die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmung im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor. Die Schweißchloridkonzentration wurde in mmol/L gemessen. Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der Schweißchloridkonzentration betrachtet: • Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline, • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L, • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L. In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 52 Wochen dargestellt. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse über 52 Wochen wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24, 36 und 52 geschätzt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung über 52 Wochen wurde in beiden Behandlungsgruppen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wurde anhand der LS-Mittelwertdifferenz sowie des hieraus berechneten unverzerrten Schätzers Hedges‘ g quantifiziert. Das Hedges’ g ist das Produkt aus standardisierter Mittelwertdifferenz (SMD) und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Die SMD ist der Quotient aus LS-Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung. Ergänzend wurden pro Behandlungsgruppe die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 52 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 deskriptiv dargestellt. Die Baseline wurde definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Zusätzlich zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline, wurden auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und <30 mmol/L dargestellt. Als Effektschätzer wurde das relative Risiko mit dem jeweiligen 95%-KI und dem zweiseitigen p-Wert für Überlegenheit angegeben. Der zweiseitige p-Wert für Überlegenheit wurde mittels Generalized Linear Model (GLM) mit Behandlungsgruppe, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen und einer Binomialverteilung mit

Studie	Operationalisierung
	Log-Link analysiert. Wenn das Log-Binomial-Modell nicht konvergierte, wurde ein modifiziertes Poisson-Regressionsmodell mit Log-Link verwendet.
VX20-121-103	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102 erhoben und operationalisiert. Der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) wird dabei als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Außerdem fließt der Genotyp als zusätzliche Kovariable in die Analyse der Anteile der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L bzw. <60 mmol/L ein, um den zweiseitigen p-Wert für die Überlegenheit der Effektschätzer mittels GLM zu berechnen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Schweißchloridkonzentration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt erhoben bzw. im Zentrallabor analysiert. Die Ärztin bzw. der Arzt sowie die Mitarbeitenden des Zentrallabors hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die

tatsächlich verabreichte Studienmedikation, sodass die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Schweißchloridkonzentration für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Baseline		
n	201	194
MW (SD)	54,27 (18,22)	53,55 (17,05)
Woche 52		
n	186	171
MW (SD)	53,43 (18,83)	46,54 (20,80)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	185	170
MW (SD)	-0,97 (12,00)	-8,24 (12,61)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	195	188
LS MW (SE)	0,53 (0,67)	-7,50 (0,69)
95%-KI des LS MW	(-0,79; 1,84)	(-8,85; -6,15)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,4323	<0,0001
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-8,03 (-9,91; -6,14)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	<0,0001	
Hedges' g (SE)	-0,86 (0,11)	
Hedges' 95%-KI	(-1,06; -0,65)	

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Hedges' p-Wert	<0,0001	

Die Baseline ist definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24, 36 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.4.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Tabelle 4-55 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration nach 52 Wochen gegenüber der Baseline in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. Zu Baseline lag die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Studienteilnehmenden, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, bei 54,27 mmol/L und nach 52 Wochen bei 53,43 mmol/L. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 betrug durchschnittlich -0,97 mmol/L. In der Gruppe, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, lag die Schweißchloridkonzentration zu Baseline bei durchschnittlich 53,55 mmol/L und sank bis Woche 52 auf einen Mittelwert von 46,54 mmol/L. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 betrug durchschnittlich -8,24 mmol/L.

Die Patientinnen und Patienten hatten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn eine Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung haben, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Auf dieser Grundlage ist eine Reduktion der Schweißchloridkonzentration um -8,24 mmol/L unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine weitere starke Verbesserung hin zu normalen Schweißchloridwerten und damit einer normalen CFTR-Funktion.

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 ergab für die IVA/TEZ/ELX-Behandlungsgruppe einen LS-Mittelwert von 0,53 mmol/L ([95%-KI] = [-0,79; 1,84]; p = 0,4323). In der Gruppe, die mit D-IVA/TEZ/VNZ, behandelt wurde, ergab die MMRM-Analyse einen LS-Mittelwert von -7,50 mmol/L ([95%-KI] = [-8,85; -6,15]; p < 0,0001), was eine statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration und damit eine statistisch signifikante Verbesserung der CFTR-Funktion innerhalb der D-IVA/TEZ/VNZ-Behandlungsgruppe bis Woche 52 darstellt.

Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug -8,03 mmol/L ([95%-KI] = [-9,91; -6,14], p < 0,0001) und zeigt somit einen statistisch signifikanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ und damit eine höhere Therapieeffektivität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. Dabei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 (Hedges' g = -0,86; [95%-KI] = [-1,06; -0,65]; p < 0,0001). Damit verbesserte die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ die CFTR-Funktion deutlich stärker als die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX.

Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) zeigen außerdem, dass eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bereits 15 Tage nach Umstellung von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase auf D-IVA/TEZ/VNZ in der Behandlungsphase erzielt wurde (LS-Mittelwert = −6,3 mmol/L; [95%-KI] = [-7,7; -4,9]; siehe Tabelle 4-187 in Abschnitt 4.3.2.3.3.12.2).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Nicht fehlender Wert zu Woche 52	186	171
Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 52, n (%)	117 (57,92)	132 (67,35)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,1540 (1,0012; 1,3301)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0481	

a: Der zweiseitige p-Wert für Überlegenheit wurde mittels modifiziertem Log-Link Poisson-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen analysiert, weil das Generalized Linear Model (GLM) mit Log-Binomial Funktion nicht konvergierte.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.4.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-56 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen zu Woche 52 eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L gemessen wurde.

Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist insbesondere wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt; während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40). In der Gruppe, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurde, erreichten 57,92% der 202 Studienteilnehmenden eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L, während die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bei 67,35% der

196 Studienteilnehmenden zu einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L führte. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko für das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L von 1,1540 ([95%-KI] = [1,0012; 1,3301]) zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ. Der zweiseitige p-Wert für die Überlegenheit von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber IVA/TEZ/ELX betrug 0,0481 und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ und damit eine höhere Therapieeffektivität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit des Unterschreitens einer Schweißchloridkonzentration von 60 mmol/L bei einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ statistisch signifikant höher ist als bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. Es ist zu erwarten, dass das Unterschreiten der labordiagnostischen Schwelle von 60 mmol/L mit einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression einhergeht, da die CFTR-Funktion so weit verbessert wird, dass sie nicht mehr im für die CF-Diagnose hinreichenden Bereich liegt (26). Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen eine geringere Mortalität und eine geringere Abnahmerate der Lungenfunktion pro Jahr (36). Zudem korreliert eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration durch die Anwendung von CFTR-Modulatoren mit verbesserten klinischen Ergebnissen wie z. B. mit der Abnahme pulmonaler Exazerbationen, einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen (27, 41, 42).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Nicht fehlender Wert zu Woche 52	186	171
Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 52, n (%)	25 (12,38)	41 (20,92)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,9597 (1,3197; 2,9101)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0009	

a: Der zweiseitige p-Wert für Überlegenheit wurde mittels modifiziertem Log-Link Poisson-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen analysiert, weil das Generalized Linear Model (GLM) mit Log-Binomial Funktion nicht konvergierte.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.4.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-57 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen zu Woche 52 eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L gemessen wurde. Der Schwellenwert von

30 mmol/L ist insbesondere wichtig, da die Schweißchloridkonzentration von Menschen ohne CF verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie von gesunden Genträgern, z. B. gesunden Eltern betroffener Kinder, bei <30 mmol/L liegt. Das heißt, der Basisdefekt wird bei CF-Patientinnen und -Patienten normalisiert, wenn unter Therapie eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L erreicht werden kann.

In der Gruppe, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurde, erreichten 12,38% der 202 Studienteilnehmenden eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L, während die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bei 20,92% der 196 Studienteilnehmenden zu einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L führte.

Daraus ergibt sich ein relatives Risiko für das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L von 1,9597 ([95%-KI] = [1,3197; 2,9101]) zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ. Der zweiseitige p-Wert für die Überlegenheit von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber IVA/TEZ/ELX betrug 0,0009 und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ und damit eine höhere Therapieeffektivität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX.

Das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich von Menschen ohne CF verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Des Weiteren geht das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L mit einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen einher (42). Es ist davon auszugehen, dass bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine weiteren Schäden aufgrund der unzureichenden CFTR-Funktion akkumuliert werden und das Fortschreiten der Krankheit somit höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten wird. Somit zeigen die Ergebnisse, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Normalisierung der CFTR-Funktion und somit das Aufhalten des Fortschreitens der CF bei einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ statistisch signifikant höher ist als bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX.

Studie VX20-121-103

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Baseline		
n	282	282
MW (SD)	42,07 (17,88)	43,43 (18,54)
Woche 52		
n	269	254

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
MW (SD)	40,06 (20,41)	38,16 (20,58)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	266	253
MW (SD)	-2,38 (14,81)	-5,10 (14,03)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	277	271
LS MW (SE)	-2,21 (0,64)	-4,98 (0,65)
95%-KI des LS MW	(-3,46, -0,96)	(-6,25, -3,71)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0006	<0,0001
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-2,77 (-4,55, -0,98)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0024	
Hedges' g (SE)	-0,26 (0,09)	
Hedges' 95%-KI	(-0,43, -0,09)	
Hedges' p-Wert	0,0025	

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24, 36 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.4.1 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX20-121-103 (205)

In der Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration nach 52 Wochen gegenüber der Baseline in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. Zu Baseline lag die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Studienteilnehmenden, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, bei 42,07 mmol/L und nach 52 Wochen bei 40,06 mmol/L. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 betrug in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe durchschnittlich -2,38 mmol/L. In der Gruppe, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, lag die Schweißchloridkonzentration zu Baseline bei durchschnittlich 43,43 mmol/L und sank bis Woche 52 auf einen Mittelwert von 38,16 mmol/L. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 betrug durchschnittlich -5,10 mmol/L.

Die Patientinnen und Patienten hatten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn im Mittel eine Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Da ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich von Menschen ohne CF verursachende CFTR-Mutationen entspricht, (39) ist eine Reduktion der Schweißchloridkonzentration um -5,10 mmol/L mit D-IVA/TEZ/VNZ eine starke Verbesserung hin zu normalen Schweißchloridwerten und damit einer normalen CFTR-Funktion.

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppen bis Woche 52 ergab für die IVA/TEZ/ELX-Behandlungsgruppe einen LS-Mittelwert von -2,21 mmol/L ([95%-KI] = [-3,46; -0,96]; p = 0,0006). In der Gruppe, die mit D-IVA/TEZ/VNZ, behandelt wurde, lag der LS-Mittelwert bei -4,98 mmol/L ([95%-KI] = [-6,25; -3,71]; p < 0,0001). Innerhalb der beiden Behandlungsgruppen reduzierte sich die Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 statistisch signifikant und resultierte damit in einer statistisch signifikanten Verbesserung der CFTR-Funktion.

Die LS-Mittelwertdifferenz von -2,77 mmol/L ([95%-KI] = [-4,55; -0,98], p = 0,0024) zeigte zudem einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX, jedoch lag das 95%-KI der Effektgröße nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g = -0;26; [95%-KI] = [-0,43; -0,09]; p = 0,0025). Dennoch zeigen die Ergebnisse eine höhere Therapieeffektivität von D-IVA/TEZ/VNZ und dass die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der CFTR-Funktion und somit das Aufhalten des Fortschreitens der CF bei einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ statistisch signifikant höher ist als bei einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX.

Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) zeigen außerdem, dass eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bereits 15 Tage nach Umstellung von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase auf D-IVA/TEZ/VNZ in der Behandlungsphase erzielt wurde (LS-Mittelwert = −4,0 mmol/L; [95%-KI] = [-5,2; -2,8]; siehe Tabelle 4-187 in Abschnitt 4.3.2.3.3.12.2).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Nicht fehlender Wert zu Woche 52	269	254
Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 52, n (%)	234 (80,97)	223 (78,52)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,9685 (0,8964, 1,0465)	

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,4182	
a: Der zweiseitige p-Wert für Überlegenheit wurde mittels modifiziertem Log-Link Poisson-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen analysiert, weil das Generalized Linear Model (GLM) mit Log-Binomial Funktion nicht konvergierte. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.4.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

Tabelle 4-59 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen zu Woche 52 eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L gemessen wurde. Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist insbesondere wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt; während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40).

In der Gruppe, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurde, erreichten 80,97% der 289 Studienteilnehmenden eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L, während die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bei 78,52% der 284 Studienteilnehmenden zu einer Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L führte. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko für das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L von 0,9685 ([95%-KI] = [0;8964 1,0465]; p = 0,4182). Insgesamt gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Nicht fehlender Wert zu Woche 52	269	254
Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 52, n (%)	93 (32,18)	100 (35,21)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,1124 (0,9223; 1,3416)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,2654	
a: Der zweiseitige p-Wert für Überlegenheit wurde mittels modifiziertem Log-Link Poisson-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF		

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen analysiert, weil das Generalized Linear Model (GLM) mit Log-Binomial Funktion nicht konvergierte Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.4.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

Tabelle 4-60 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen zu Woche 52 eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L gemessen wurde. Der Schwellenwert von 30 mmol/L ist insbesondere wichtig, da die Schweißchloridkonzentration von Menschen ohne CF verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie von gesunden Genträgern, z. B. gesunden Eltern betroffener Kinder, bei <30 mmol/L liegt. Das heißt, der Basisdefekt wird bei CF-Patientinnen und -Patienten normalisiert, wenn unter Therapie eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L erreicht werden kann.

In der Gruppe, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurde, erreichten 32,18% der 289 Studienteilnehmenden eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L, während die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bei 35,21% der 284 Studienteilnehmenden zu einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L führte. Daraus ergibt sich ein relatives Risiko für das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L von 1,1124 ([95%KI] = [0,9223; 1,3416]; p = 0,2654). Insgesamt gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.5 Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), Woche 8 (±5 Tage), Woche 16 (±5 Tage), Woche 24 (±5 Tage), Woche 36 (±5 Tage) und Woche 52 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patientinnen und Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer zu gleichen Zeitpunkten wie das Körpergewicht gemessen. Die Studienteilnehmenden sollten bei den Messungen keine Schuhe tragen. Die Körpergröße und das Körpergewicht wurden auf die nächstliegende Ganzzahl gerundet, wobei Werte mit Dezimalstelle von 0 bis 4 abgerundet und Werte mit Dezimalstelle von 5 bis 9 aufgerundet wurden. Bei jeder Visite wurde der BMI anhand der Größe und des Körpergewichts wie folgt berechnet: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ Für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre wurde für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des BMI der z-Score anhand der Wachstumsdiagramme des CDC mit folgender Formel bestimmt: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$ Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC (http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm). Der BMI z-Score ist ein alters- und geschlechtsabhängiger Wert, der ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen Anwendung findet. Dies beruht auf der Tatsache, dass sich Körpergröße, Körpergewicht und Körperzusammensetzung im Kindes- und Jugendalter dynamisch verändern und alters- sowie geschlechtsspezifische Referenzwerte benötigt werden, um eine valide Bewertung des Ernährungsstatus zu ermöglichen. Demnach standardisiert der z-Score den BMI im Verhältnis zu einer alters- und geschlechtsspezifischen Normpopulation, wodurch Unterschiede in Wachstumsgeschwindigkeit und Körperproportionen erfasst und eine vergleichbare Klassifikation von Über- / Untergewicht ermöglicht wird. Ab dem Alter von 20 Jahren ist das Körperwachstum abgeschlossen, weshalb bei Erwachsenen feste BMI-Grenzwerte verwendet werden, ohne Z-Standardisierung, da die biologischen Variationen in der Körperzusammensetzung wesentlich geringer sind und altersabhängige Normwerte nicht mehr

Studie	Operationalisierung
	nötig sind. Der BMI z-Score wurde mit Hilfe der CDC Growth Charts berechnet, was ab einem Alter ab 20 Jahren weder vorgesehen noch sinnvoll ist. Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands betrachtet: • Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline (für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre) • Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline In diesem Abschnitt ist jeweils die absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands anhand von BMI, BMI z-Score (für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre) und Körpergewicht nach 52 Wochen dargestellt. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen. Bei der Analyse des BMI z-Scores (für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre) wurde der Parameter Alter beim Screening (<18 vs. ≥18 Jahre) nicht als Effekt im Modell berücksichtigt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Für die Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen und die absolute Veränderung in beiden Behandlungsgruppen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wurde anhand der LS-Mittelwertdifferenz sowie des hieraus berechneten unverzerrten Schätzers Hedges‘ g quantifiziert. Das Hedges’ g ist das Produkt aus standardisierter Mittelwertdifferenz (SMD) und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Die SMD ist der Quotient aus LS-Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung. Ergänzend wurden pro Behandlungsgruppe die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 52 sowie die Änderung zwischen Baseline und Woche 52 deskriptiv dargestellt. Für den BMI und das Körpergewicht beruhten die Analysen bzw. Darstellungen jeweils auf dem FAS. Für den BMI z-Score beruhten die Analysen bzw. Darstellungen jeweils auf Patientinnen und Patienten des FAS im Alter von ≤20 Jahren, da nur für diese Patientinnen und Patienten eine Alters- und Geschlechtsstandardisierung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands sinnvoll ist.
VX20-121-103	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102 erhoben und operationalisiert. Lediglich in das MMRM-Modell geht der Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/ non-F) zusätzlich als fester Effekt mit ein.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand wurde von der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin bzw. der Arzt hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, sodass die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
Baseline		
n	202	195
MW (SD)	23,03 (3,85)	22,71 (3,40)
Woche 52		
n	189	183
MW (SD)	23,19 (3,83)	23,05 (3,28)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	189	183
MW (SD)	0,08 (1,39)	0,31 (1,24)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	187	179
LS MW (SE)	0,08 (0,10)	0,30 (0,10)
95%-KI des LS MW	(-0,11; 0,27)	(0,11; 0,49)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,4088	0,0023
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,22 (-0,05; 0,49)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1070	
Hedges' g (SE)	0,17 (0,10)	
Hedges' 95%-KI	(-0,04; 0,37)	
Hedges' p-Wert	0,1076	

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX/TEZ) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Tabelle 4-63 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI zu Woche 52 gegenüber der Baseline bei den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und

D-IVA/TEZ/VNZ aus der Studie VX20-121-102 dargestellt.

Zu Baseline lag der mittlere BMI-Wert bei den Teilnehmenden, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, bei 23,03 kg/m² und in der Gruppe D-IVA/TEZ/VNZ bei 22,71 kg/m². Damit hatten die Patientinnen und Patienten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn einen den Leitlinien entsprechenden BMI, denn laut der S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ wird für erwachsene Frauen mit CF ein BMI-Zielwert von 22 (oder darüber) und für erwachsene Männer mit CF von 23 (oder darüber) empfohlen. Ein BMI unter diesen Zielwerten wird als Mangelernährung eingestuft (55).

Der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des BMI innerhalb der Behandlungsgruppen zu Woche 52 betrug in der Gruppe IVA/TEZ/ELX 0,08 kg/m²([95%-KI] = [-0,11; 0,27]; p = 0,4088). In der Gruppe, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, lag der LS-Mittelwert bei 0,30 kg/m² ([95%-KI] = [0,11; 0,49]; p = 0,0023) und zeigte somit eine statistisch signifikante Änderung des BMI nach 52 Wochen in dieser Behandlungsgruppe an. Nach 52 Wochen Behandlung waren die BMI-Werte der beiden Behandlungsgruppen mit 23,19 kg/m² bzw. 23,05 kg/m² auf einem sehr ähnlichen Niveau, sodass der BMI in beiden Gruppen über den Behandlungsverlauf stabil in dem laut der Leitlinie empfohlenen Bereich blieb.

Die LS-Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung des BMI zu Woche 52 zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug 0,22 ([95%-KI] = [-0,05; 0,49]; p = 0,1070). Das Hedges' g betrug 0,17 ([95%-KI] = [-0,04; 0,37]; p = 0,1076). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war damit in der Studie VX20-121-102 nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS ≤20 Jahre; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 40	N = 32
Baseline		
n	40	32
MW (SD)	-0,14 (0,88)	-0,36 (1,09)
Woche 52		
n	32	28
MW (SD)	-0,14 (0,82)	-0,12 (0,95)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	32	28
MW (SD)	-0,02 (0,53)	0,28 (0,48)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	32	27

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 40	N = 32
LS MW (SE)	-0,09 (0,09)	0,25 (0,10)
95%-KI des LS MW	(-0,27; 0,09)	(0,05; 0,45)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,3266	0,0170
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,34 (0,07; 0,61)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0156	
Hedges' g (SE)	0,64 (0,26)	
Hedges' 95%-KI	(0,11; 1,17)	
Hedges' p-Wert	0,0181	

N ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten des Full Analysis Sets mit einem Alter ≤20 Jahre zu Baseline.

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Tabelle 1.2.1.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-64 zeigt die Ergebnisse der Studie VX20-121-102 zur absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline bei den Patientinnen und Patienten im Alter von ≤20 Jahren der beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Baseline lag der mittlere BMI z-Score bei den Teilnehmenden, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, bei -0,14 und in der Gruppe mit D-IVA/TEZ/VNZ bei -0,36. Damit hatten die Patientinnen und Patienten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienantritt im Durchschnitt einen BMI z-Score, der im Bereich gesunder Kinder und Jugendlicher gleichen Alters liegt.

Der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52, berechnet mit MMRM, betrug in der Gruppe IVA/TEZ/ELX -0,09 ([95%-KI] = [-0,27; 0,09]; p = 0,3266). In der Gruppe, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, lag der LS-Mittelwert bei 0,25 ([95%-KI] = [0,05; 0,45]; p = 0,0170) und zeigte somit eine statistisch signifikante Änderung des BMI z-Scores über 52 Wochen in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe an. Nach 52 Wochen betrug der mittlere BMI z-Score in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe -0,14 und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe -0,12 und blieb somit stabil in beiden Gruppen im Bereich eines BMI gesunder gleichaltriger Kinder und Jugendlicher.

Die LS-Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52 zwischen den Gruppen betrug 0,34 ([95%-KI] = [0,07; 0,61]) mit einem zweiseitigen p-Wert für die Überlegenheit von 0,0156. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant, jedoch lag das 95%-KI der Effektgröße nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g = 0,64; [95%-KI] = [0,11; 1,17]; p = 0,0181).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Baseline		
n	202	195
MW (SD)	64,54 (13,75)	65,08 (13,32)
Woche 52		
n	189	183
MW (SD)	65,40 (13,41)	66,52 (12,76)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	189	183
MW (SD)	0,51 (4,11)	1,03 (3,72)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	187	179
LS MW (SE)	0,50 (0,28)	1,01 (0,29)
95%-KI des LS MW	(-0,05; 1,06)	(0,44; 1,57)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0737	0,0005
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,50 (-0,29; 1,29)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2125	
Hedges' g (SE)	0,13 (0,10)	
Hedges' 95%-KI	(-0,08; 0,34)	
Hedges' p-Wert	0,2130	

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)		

In der Tabelle 4-65 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 gegenüber der Baseline bei den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ aus der Studie VX20-121-102 dargestellt. Das durchschnittliche Körpergewicht bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patientinnen und Patienten lag zu Baseline bei 64,54 kg. Die Patientinnen und Patienten, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden, hatten zu Baseline ein durchschnittliches Körpergewicht von 65,08 kg.

Die absolute Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 berechnet mit der MMRM-Methode betrug bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patientinnen und Patienten durchschnittlich 0,50 kg ([95%-KI] = [-0,05; 1,06]; p = 0,0737) und bei den mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelten Patientinnen und Patienten durchschnittlich 1,01 kg ([95%-KI] = [0,44; 1,57]; p = 0,0005). Diese Erhöhung des Körpergewichts nach der 52-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ war statistisch signifikant. Nach 52 Wochen Behandlung lag das mittlere Körpergewicht in beiden Behandlungsgruppen mit 65,40 kg bzw. 66,52 kg in einem sehr ähnlichen Bereich.

Die LS-Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 betrug 0,50 kg ([95%-KI] = [-0,29; 1,29]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p = 0,2125). Das Hedges' g lag bei 0,13 ([95%-KI] = [-0,08; 0,34]; p = 0,2130).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand in der Studie VX20-121-102, dass es unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX oder D-IVA/TEZ/VNZ zu keiner relevanten Veränderung des Körpergewichts und des BMI der Studienteilnehmenden kam. Auch im Vergleich von D-IVA/TEZ/VNZ mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Wachstumsparameter und des Ernährungszustandes der Patientinnen und Patienten. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in beiden Behandlungsgruppen bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen.

Studie VX20-121-103

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Baseline		
n	289	280
MW (SD)	22,92 (3,27)	23,27 (4,02)
Woche 52		
n	275	258
MW (SD)	23,27 (3,45)	23,72 (4,15)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	275	254
MW (SD)	0,27 (1,19)	0,37 (1,27)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	266	248
LS MW (SE)	0,22 (0,07)	0,37 (0,08)
95%-KI des LS MW	(0,07; 0,36)	(0,22; 0,52)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0035	<0,0001
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,16 (-0,05; 0,36)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1442	
Hedges' g (SE)	0,13 (0,09)	
Hedges' 95%-KI	(-0,04; 0,30)	
Hedges' p-Wert	0,1447	

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/ non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

In der Tabelle 4-66 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI zu Woche 52 gegenüber der Baseline bei den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ aus der Studie VX20-121-103 dargestellt.

Zu Baseline lag der mittlere BMI-Wert bei den Teilnehmenden, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, bei 22,92 kg/m² und in der Gruppe D-IVA/TEZ/VNZ bei 23,27 kg/m².Damit hatten die Patientinnen und Patienten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn einen den Leitlinien entsprechenden BMI, denn laut der S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ wird für erwachsene Frauen mit CF ein BMI-Zielwert von 22 (oder darüber) und für erwachsene Männer mit CF von 23 (oder darüber) empfohlen. Ein BMI unter diesen Zielwerten wird als Mangelernährung eingestuft (55).

Der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des BMI innerhalb der Behandlungsgruppen zu Woche 52, berechnet mit MMRM, betrug in der Gruppe IVA/TEZ/ELX 0,22 kg/m² ([95%-KI] = [0,07; 0,36]; p = 0,0035). In der Gruppe, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, lag der LS-Mittelwert bei 0,37 kg/m² ([95%-KI] = [0,22; 0,52]; p < 0,0001). Diese Erhöhung des BMI nach der 52-wöchigen Behandlung war in beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Nach 52 Wochen Behandlung waren die BMI-Werte der beiden Behandlungsgruppen mit 23,27 kg/m² bzw. 23,72 kg/m² auf einem sehr ähnlichen Niveau, sodass der BMI in beiden Gruppen über den Behandlungsverlauf stabil in dem laut der Leitlinie empfohlenen Bereich blieb.

Die LS-Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung des BMI zu Woche 52 zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug 0,16 kg/m² ([95%KI] = [-0,05; 0,36]; p = 0,1442). Das Hedges' g betrug 0,13 ([95%-KI] = [-0,04; 0,30]; p = 0,1447). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war damit in der Studie VX20-121-103 nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS ≤20 Jahre; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 42	N = 53
Baseline		
n	42	53
MW (SD)	-0,30 (0,98)	-0,17 (0,95)
Woche 52		
n	37	42
MW (SD)	-0,35 (1,01)	0,02 (0,96)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	37	42
MW (SD)	-0,08 (0,48)	0,15 (0,37)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 42	N = 53
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	35	42
LS MW (SE)	-0,13 (0,07)	0,11 (0,06)
95%-KI des LS MW	(-0,27; 0,01)	(-0,01; 0,23)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0643	0,0729
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,24 (0,06; 0,42)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0109	
Hedges' g (SE)	0,59 (0,23)	
Hedges' 95%-KI	(0,13; 1,05)	
Hedges' p-Wert	0,0125	

N ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten des Full Analysis Sets mit einem Alter ≤20 Jahre zu Baseline.

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Tabelle 2.2.1.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-67 zeigt die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 zur absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline bei den Patientinnen und Patienten im Alter von ≤20 Jahren der beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Baseline lag der mittlere BMI z-Score bei den Teilnehmenden, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, bei -0,30 und in der Gruppe D-IVA/TEZ/VNZ bei -0,17. Damit hatten die Patientinnen und Patienten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn im Durchschnitt einen BMI z-Score, der im Bereich gesunder Kinder und Jugendlicher gleichen Alters liegt.

Der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52, berechnet mit MMRM, betrug in der Gruppe IVA/TEZ/ELX -0,13 ([95%-KI] = [-0,27; 0,01]; p = 0,0643). In der Gruppe, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, lag der LS-Mittelwert bei 0,11 ([95%-KI] = [-0,01; 0,23]; p = 0,0729). Innerhalb der Behandlungsgruppen war die Veränderung des BMI z-Scores zwischen Baseline und Woche 52 nicht statistisch signifikant.

Nach 52 Wochen betrug der mittlere BMI z-Score in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe -0,35 und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 0,02 und blieb somit stabil in beiden Gruppen im Bereich eines BMI z-Score gesunder gleichaltriger Kinder und Jugendlicher.

Die LS-Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung des BMI z-Score zu Woche 52 zwischen den Gruppen betrug 0,24 ([95%-KI] = [0,06; 0,42]) mit einem zweiseitigen p-Wert für die Überlegenheit von 0,0109. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant, jedoch lag das 95%-KI der Effektgröße nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g = 0,59; [95%-KI] = [0,13; 1,05]; p = 0,0125).

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Baseline		
n	289	280
MW (SD)	65,05 (13,35)	66,58 (13,98)
Woche 52		
n	275	258
MW (SD)	66,40 (13,22)	68,15 (14,01)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	275	254
MW (SD)	0,97 (3,52)	1,33 (3,91)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	266	248
LS MW (SE)	0,81 (0,22)	1,31 (0,23)
95%-KI des LS MW	(0,38; 1,25)	(0,87; 1,76)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0003	<0,0001
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,50 (-0,12; 1,12)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1140	
Hedges' g (SE)	0,14 (0,09)	
Hedges' 95%-KI	(-0,03; 0,31)	
Hedges' p-Wert	0,1145	
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX		

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
ansprechend/ non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

In der Tabelle 4-68 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 gegenüber der Baseline bei den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ aus der Studie VX20-121-103 dargestellt. Das durchschnittliche Körpergewicht bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patientinnen und Patienten lag zu Baseline bei 65,05 kg. Die Patientinnen und Patienten, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden, hatten zu Baseline ein durchschnittliches Körpergewicht von 66,58 kg.

Die absolute Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52, berechnet mit der MMRM-Methode, betrug bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patientinnen und Patienten durchschnittlich 0,81 kg ([95%-KI] = [0,38; 1,25]; p = 0,0003) und bei den mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelten Patientinnen und Patienten durchschnittlich 1,31 kg ([95%- KI] = [0,87; 1,76]; p < 0,0001). Diese Erhöhung des Körpergewichts nach der 52-wöchigen Behandlung war in beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Nach 52 Wochen Behandlung lag das mittlere Körpergewicht in beiden Behandlungsgruppen mit 66,40 kg bzw. 68,15 kg in einem sehr ähnlichen Bereich.

Die LS-Mittelwertdifferenz der absoluten Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 betrug 0,50 kg ([95%-KI] = [-0,12; 1,12]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant (p = 0,1140). Das Hedges' g betrug 0,14 ([95%-KI] = [-0,03; 0,31]; p = 0,1145).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand in der Studie VX20-121-103, dass es unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX oder D-IVA/TEZ/VNZ zu keiner relevanten Veränderung des Körpergewichts und des BMI der Studienteilnehmenden kam. Auch im Vergleich von D-IVA/TEZ/VNZ mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Wachstumsparameter und des Ernährungszustandes der Patientinnen und Patienten. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in beiden Behandlungsgruppen bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.6 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF. Die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 8 (± 5 Tage), 16 (± 5 Tage), 24 (± 5 Tage), 52 (± 5 Tage), bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in ihrer Muttersprache ausfüllen, falls validierte Übersetzungen verfügbar waren. Lag keine validierte Übersetzung in der Muttersprache vor, wurde der Fragebogen nicht ausgefüllt. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des CFQ-R basierten auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung, unabhängig davon, ob sich das Alter während der Studie änderte. Insgesamt wurden drei verschiedene Versionen des CFQ-R verwendet: • CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren • CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren • CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren). Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für Jugendliche bzw. Erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden im Folgenden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet. Anhand der CFQ-R-Fragebögen wurden insgesamt bis zu 13 Domänen abgefragt: Zehn Domänen zur Lebensqualität (Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Subjektive

Studie	Operationalisierung

Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten) und drei Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, Gastrointestinale Symptome).

Die Anzahl der Domänen und Items variiert entsprechend der Konzeption des Instruments. So umfasst der CFQ-R für Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahren) sowie für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern, die jünger als 13 Jahre waren alle 3 Domänen zur Symptomatik, während die Fragebogenversion für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren nur 2 Domänen zur Symptomatik enthält, da die Domäne Gewichtsprobleme nicht enthalten ist.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Anzahl an ausgewerteten Items pro Domäne und pro Fragebogenversion dar.

Domäne	Jugendliche/ Erwachsene ab 14 Jahren	Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren	Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern
Atmungssystem	6	4	6
Gewichtsprobleme	1	NA	1
Gastrointestinale Symptome	3	1	3

Die spezifischen Fragen zu den Domänen wurden auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, sodass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar war. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Symptomatik des CFQ-R dargestellt:

- Atmungssystem (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version)
- Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version)
- Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version)

Für die drei Domänen zur Symptomatik des CFQ-R wurde die absolute Veränderung bis Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen. Für die Eltern-Version wurde der Effekt Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für die Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 52 in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung bis Woche 52 wurde in beiden Behandlungsgruppen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt und anhand der LS-Mittelwertdifferenz sowie des hieraus berechneten unverzerrten Schätzers Hedges‘ g quantifiziert. Das Hedges’ g ist das Produkt aus standardisierter Mittelwertdifferenz (SMD) und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Die SMD ist der Quotient aus LS-Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung.

Studie	Operationalisierung
	Ergänzend wurden pro Behandlungsgruppe die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 52 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 deskriptiv dargestellt. Die Baseline wurde definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline für die Domänen zur Symptomatik grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten. Die Analysen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX20-121-103	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102 erhoben und operationalisiert. Der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) wird dabei als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragbogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) wurde von der Patientin oder dem Patienten selbst oder von den Eltern oder Betreuerinnen und Betreuern erhoben. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, sodass die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Morbidität des CFQ-R für die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sind in Tabelle 4-71 bis Tabelle 4-74 dargestellt.

Tabelle 4-71: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**N**	**Baseline n (%)**	**Woche 52 n (%)**	**Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)**	**Bis Woche 52 n (%)**	**Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)**
Atmungssystem (Gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	202	197 (97,52)	192 (95,05)	188 (93,07)	198 (98,02)	194 (96,04)
D-IVA/TEZ/ VNZ	196	192 (97,96)	184 (93,88)	180 (91,84)	194 (98,98)	190 (96,94)
Gastrointestinale Symptome (Gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	202	197 (97,52)	192 (95,05)	188 (93,07)	198 (98,02)	194 (96,04)
D-IVA/TEZ/ VNZ	196	191 (97,45)	184 (93,88)	179 (91,33)	194 (98,98)	189 (96,43)
Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)						
IVA/TEZ/ELX	192	189 (98,44)	183 (95,31)	180 (93,75)	189 (98,44)	186 (96.88)
D-IVA/TEZ/ VNZ	190	187 (98,42)	179 (94,21)	176 (92,63	189 (99,47)	186 (97.89)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.						

Studie VX20-121-102	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N). Für "bis Woche 52", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16, 24 und 52 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt. Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ oder „absolute Veränderung bis Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 52) nicht fehlen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.9.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)						

Tabelle 4-72: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Atmungssystem						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Gastrointestinale Symptome						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Gewichtsprobleme						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N). Für "bis Woche 52", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16, 24 und 52 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt. Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ oder „absolute Veränderung bis Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 52) nicht fehlen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.9.2.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)						

Tabelle 4-73: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Atmungssystem (Gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	289	282 (97,58)	277 (95,85)	270 (93,43)	287 (99,31)	280 (96,89)
D-IVA/TEZ/ VNZ	284	280 (98,59)	264 (92,96)	260 (91,55)	278 (97,89)	274 (96,48)
Gastrointestinale Symptome (Gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	289	282 (97,58)	277 (95,85)	270 (93,43)	287 (99,31)	280 (96,89)
D-IVA/TEZ/ VNZ	284	280 (98,59)	264 (92,96)	260 (91,55)	278 (97,89)	274 (96,48)
Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)						
IVA/TEZ/ELX	275	266 (96,73)	266 (96,73)	257 (93,45)	273 (99,27)	264 (96,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	269	266 (98,88)	250 (92,94)	247 (91,82)	263 (97,77)	260 (96,65)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 52", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16, 24 und 52 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ oder „absolute Veränderung bis Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 52) nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.9.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-74: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Atmungssystem						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)

Studie VX20-121-103	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)
Gastrointestinale Symptome						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)
Gewichtsprobleme						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 52", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16, 24 und 52 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ oder „absolute Veränderung bis Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 52) nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.9.2.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Atmungssystem	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 202	N = 196	N = 10	N = 6
Baseline				
n	197	192	8	5
MW (SD)	82,94 (15,68)	85,81 (14,75)	91,53 (11,47)	93,33 (6,67)
Woche 52				
n	192	184	9	5
MW (SD)	81,84 (16,67)	87,12 (13,41)	90,12 (11,38)	97,78 (4,97)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	188	180	8	4
MW (SD)	-1,23 (14,59)	1,51 (14,73)	-2,64 (10,42)	8,33 (6,38)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	192	186	8	4
LS MW (SE)	-1,60 (0,95)	0,81 (0,97)	-0,81 (3,79)	3,28 (5,66)
95%-KI des LS MW	(-3,47; 0,28)	(-1,10; 2,72)	(-9,34; 7,73)	(-9,39; 15,95)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0954	0,4072	0,8358	0,5752
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	2,40 (-0,28; 5,08)		4,09 (-11,54; 19,71)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0788		0,5721	
Hedges' g (SE)	0,18 (0,10)		0,35 (0,57)	
Hedges' 95%-KI	(-0,02; 0,38)		(-0,92; 1,62)	
Hedges' p-Wert	0,0793		0,5566	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ
Atmungssystem	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 202	N = 196	N = 10	N = 6
Kovariablen ein. Für die Eltern-Version wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt. Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Für die Domäne Atmungssystem kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.9.1 und 1.2.1.9.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)				

In Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R nach 52 Wochen gegenüber der Baseline in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. Mit dem Fragebogen wurde die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der CF-Patientinnen und -Patienten anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (62, 63). In der Domäne Atmungssystem konnte die Punktzahl des CFQ-R einen Wert von 0 bis 100 annehmen, wobei ein hoher Wert einer geringen Symptomatik entspricht.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline mit 82,94 Punkten (gepoolte Patienten-Version) bzw. 91,53 Punkten (Eltern-Version) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 85,81 Punkten (gepoolte Patienten-Version) bzw. 93,33 Punkten (Eltern-Version) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bereits nah am Maximalwert der Domäne Atmungssystem von 100 Punkten, was eine geringe Symptomatik bereits zu Studienbeginn anzeigt.

Wie zu erwarten war, aufgrund des limitierten Raums für weitere Verbesserungen im weiteren Behandlungsverlauf, zeigten sich innerhalb der Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Verbesserungen der Domäne Atmungssystem bis Woche 52. Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug in der Domäne Atmungssystem (gepoolte Patienten-Version) 2,40 Punkte ([95%-KI] = [-0,28; 5,08]; p = 0,0788). Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, zeigte jedoch einen numerischen Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ in dieser Domäne im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Atmungssystem (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.1 und Tabelle 1.2.1.9.2).

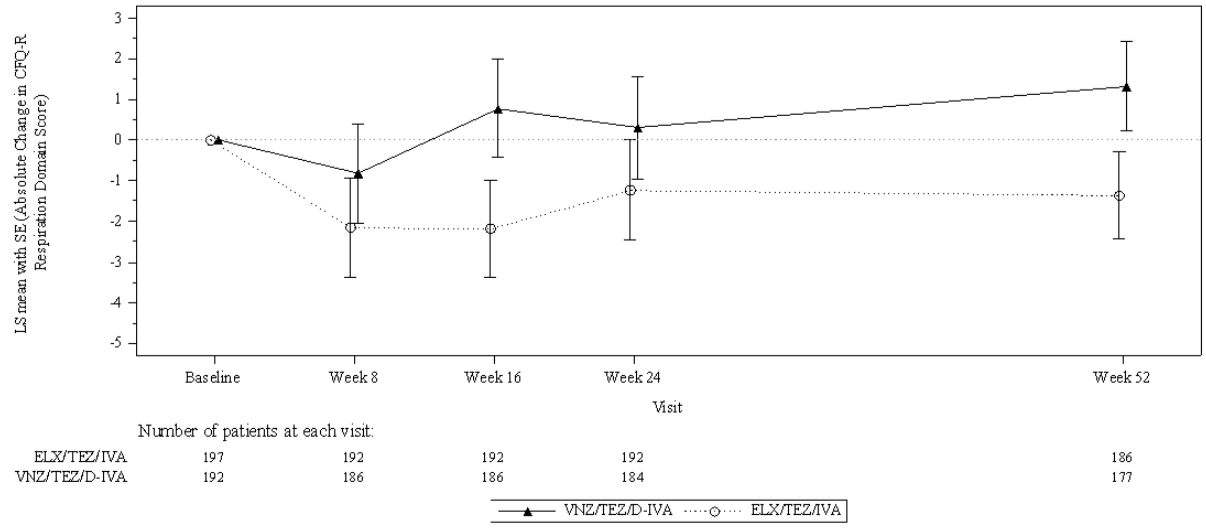


Abbildung 4-17: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

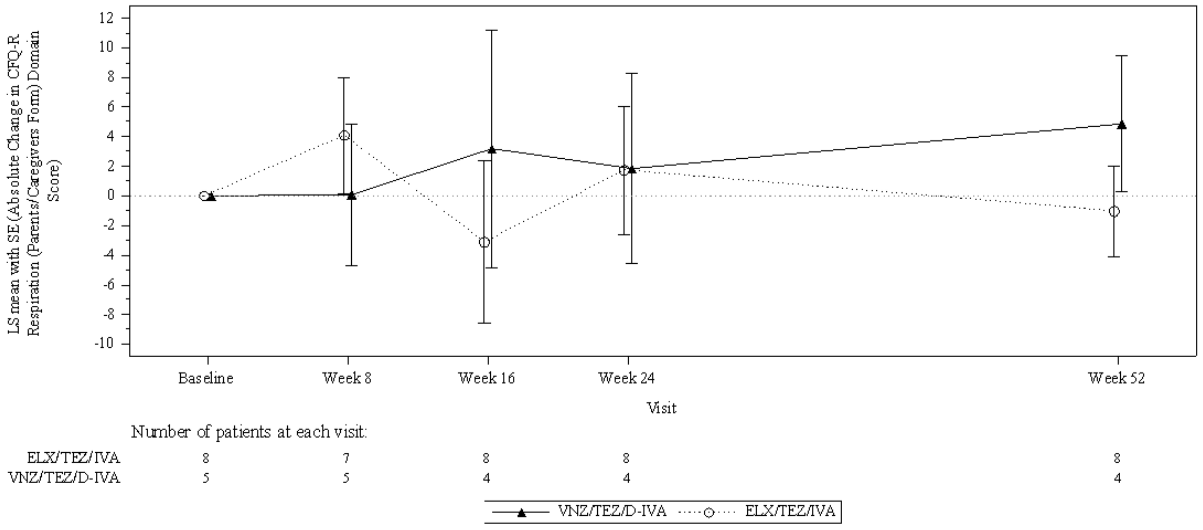


Abbildung 4-18: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) und Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Gastrointestinale Symptome	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 202	N = 196	N = 10	N = 6
Baseline				
n	197	191	8	5
MW (SD)	82,66 (18,31)	85,05 (15,70)	75,00 (16,53)	97,78 (4,97)
Woche 52				
n	192	184	9	5
MW (SD)	82,64 (18,25)	82,37 (17,67)	82,72 (13,73)	91,11 (9,30)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	188	179	8	4
MW (SD)	-0,03 (16,42)	-2,17 (12,63)	5,56 (11,88)	-2,78 (5,56)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	192	185	8	4
LS MW (SE)	-0,67 (0,89)	-0,66 (0,91)	7,67 (2,72)	-6,80 (4,08)
95%-KI des LS MW	(-2,43; 1,09)	(-2,45; 1,14)	(1,39; 13,95)	(-16,01; 2,41)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,4539	0,4717	0,0226	0,1294
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,01 (-2,50; 2,52)		-14,47 (-26,30; -2,64)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,9923		0,0219	
Hedges' g (SE)	0,00 (0,10)		-1,71 (0,66)	
Hedges' 95%-KI	(-0,20; 0,20)		(-3,18; -0,23)	
Hedges' p-Wert	0,9923		0,0279	
Gewichtsprobleme	**Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene**		**Eltern-Version**	
	N = 192	N = 190	N = 10	N = 6
Baseline				
n	189	187	8	5
MW (SD)	84,83 (26,95)	82,35 (28,98)	66,67 (25,20)	73,33 (43,46)
Woche 52				
n	183	179	9	5

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
MW (SD)	86,16 (24,76)	82,50 (27,21)	88,89 (16,67)	80,00 (29,81)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	180	176	8	4
MW (SD)	1,11 (24,89)	-0,19 (21,82)	20,83 (24,80)	25,00 (56,93)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	184	182	8	4
LS MW (SE)	-0,68 (1,51)	0,28 (1,53)	10,51 (9,99)	17,88 (14,36)
95%-KI des LS MW	(-3,65; 2,30)	(-2,73; 3,28)	(-12,29; 33,30)	(-14,74; 50,49)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,6535	0,8566	0,3218	0,2454
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,96 (-3,27; 5,18)		7,37 (-33,05; 47,79)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6569		0,6896	
Hedges' g (SE)	0,05 (0,10)		0,24 (0,57)	
Hedges' 95%-KI	(-0,16; 0,25)		(-1,02; 1,50)	
Hedges' p-Wert	0,6569		0,6818	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Für die Eltern-Version wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.9.3 und 1.2.1.9.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Tabelle 4-76 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die beiden Domänen zur Symptomatik, Gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme, nach 52 Wochen gegenüber der Baseline in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen im CFQ-R zu Baseline bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne, was eine geringe Symptomatik

bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt.

In der Domäne Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) und in der Domäne Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version) ergab die Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Verbesserungen innerhalb der Behandlungsgruppen und auch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-76).

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3, 1.2.1.9.3.1 und 1.2.1.9.4) für die Domänen Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) und Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version).

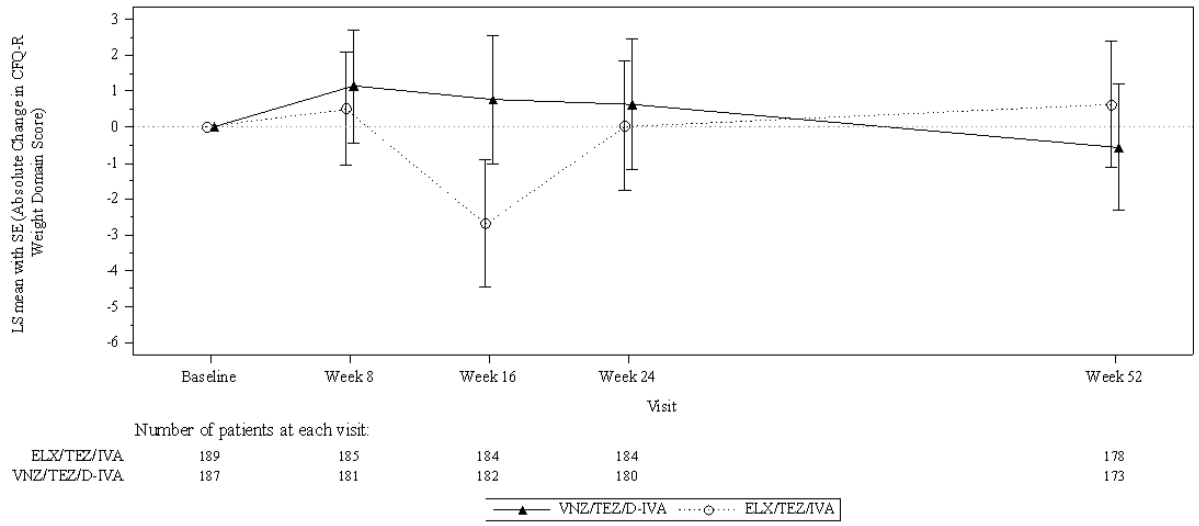


Abbildung 4-19: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

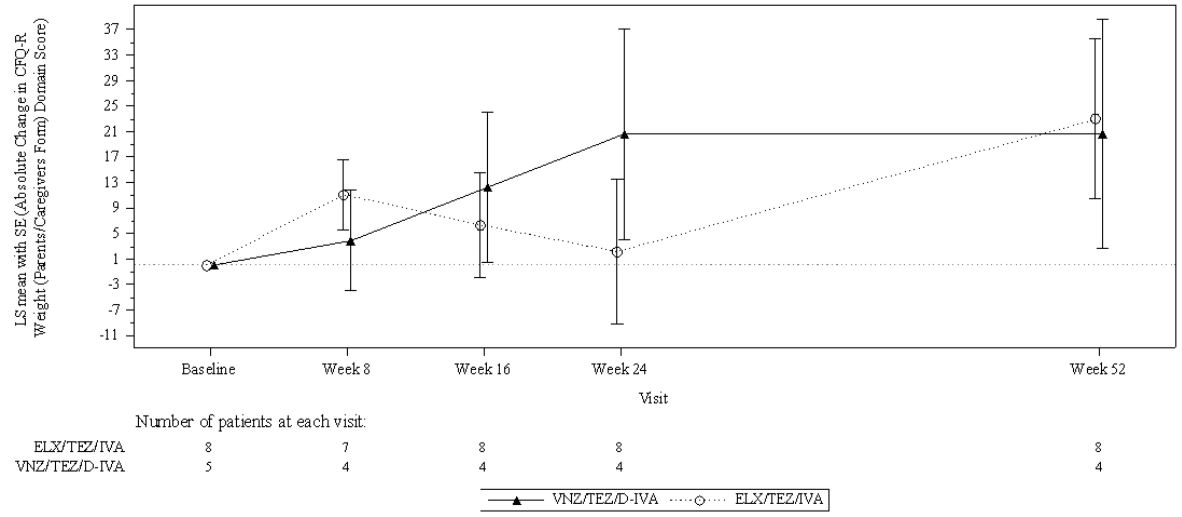


Abbildung 4-20: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

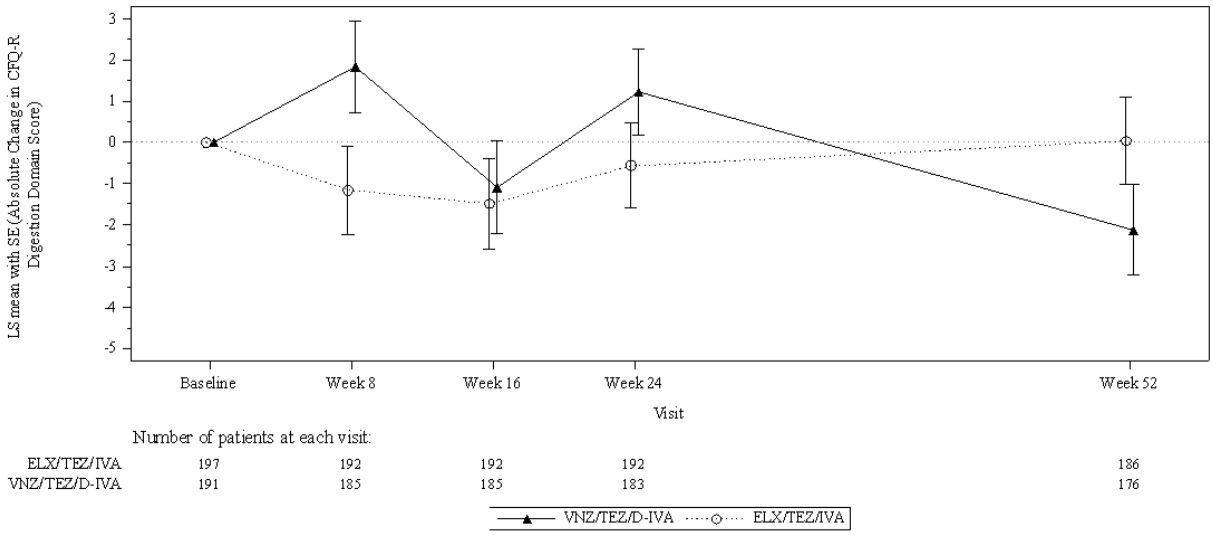


Abbildung 4-21: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Domäne Gastrointestinale Symptome (Eltern-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 52 eine LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen von -14,47 Punkten ([95-KI] = [-26,30; -2,64]; p = 0,0219) und zeigte somit einen statistisch signifikanten Vorteil für IVA/TEZ/ELX gegenüber D-IVA/TEZ/VNZ, welcher die Irrelevanzschwelle von 0,2 überschritt (Hedges' g = -1,71; [95%-KI] = [-3,18; -0,23], p = 0,0279). Es ist jedoch zu beachten, dass in der Eltern-Version die mittlere Punktzahl der Domäne Gastrointestinale Symptome in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe

zu Baseline bei 75,00 Punkten lag, während die mittlere Punktzahl in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bereits zu Baseline 97,78 Punkte betrug und somit keinen Raum für weitere Verbesserungen zuließ. Zudem ist die Aussagekraft dieser Analyse aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit (IVA/TEZ/ELX: n/N = 8/10; D-IVA/TEZ/VNZ: n/N = 4/6) stark eingeschränkt (siehe Tabelle 4-76).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Gastrointestinale Symptome (Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.4).

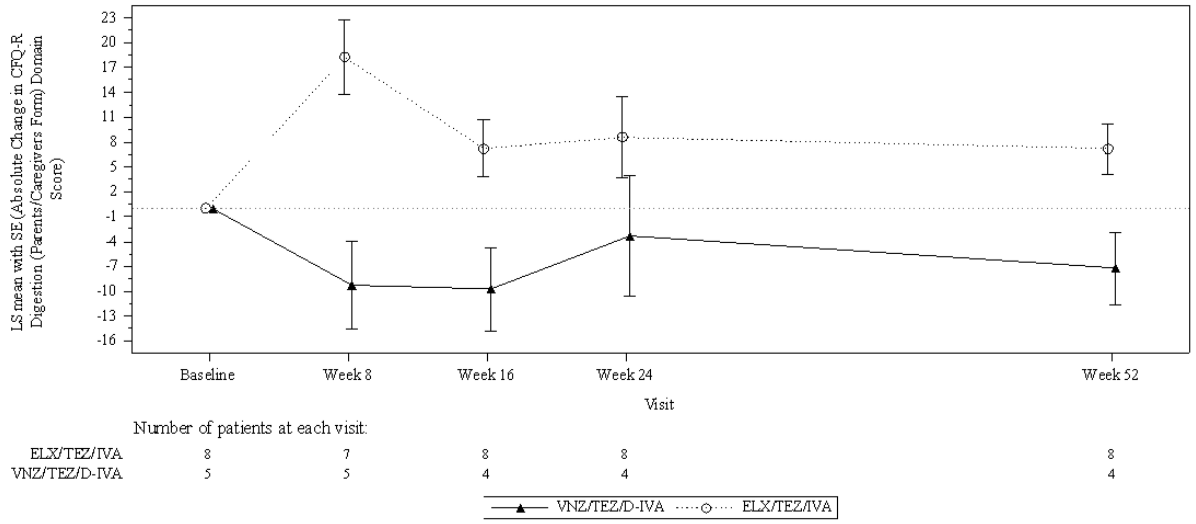


Abbildung 4-22: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Studie VX20-121-103

Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Atmungssystem	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 289	N = 284	N = 14	N = 15
Baseline				
n	282	280	12	12
MW (SD)	85,62 (13,21)	85,71 (13,19)	94,81 (6,48)	90,65 (9,54)
Woche 52				

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ
Atmungssystem	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 289	N = 284	N = 14	N = 15
n	277	264	11	13
MW (SD)	84,88 (16,92)	87,24 (13,15)	96,26 (5,49)	94,87 (6,60)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	270	260	9	10
MW (SD)	-0,79 (17,30)	1,55 (13,41)	0,49 (6,90)	2,33 (7,56)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	270	268	10	12
LS MW (SE)	-1,05 (0,74)	-0,39 (0,74)	-0,81 (2,44)	-1,56 (2,18)
95%-KI des LS MW	(-2,50; 0,40)	(-1,85; 1,06)	(-5,95; 4,32)	(-6,17; 3,05)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,1545	0,5944	0,7427	0,4841
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,66 (-1,40; 2,71)		-0,74 (-7,73; 6,24)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,5303		0,8249	
Hedges' g (SE)	0,05 (0,09)		-0,09 (0,41)	
Hedges' 95%-KI	(-0,12; 0,22)		(-0,95; 0,77)	
Hedges' p-Wert	0,5302		0,8219	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Für die Eltern-Version wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Für die Domäne Atmungssystem kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.9.1 und 2.2.1.9.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

In Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R nach 52 Wochen gegenüber der Baseline in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. Mit dem Fragebogen wurde die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der CF-Patientinnen und -Patienten anhand

multidimensionaler Kriterien erfasst (62, 63).

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline mit 85,62 (gepoolte Patienten-Version) bzw. 94,81 Punkten (Eltern-Version) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 85,71 (gepoolte Patienten-Version) bzw. 90,65 Punkten (Eltern-Version) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bereits nah am Maximalwert der Domäne Atmungssystem von 100 Punkten, was eine geringe Symptomatik bereits zu Studienbeginn anzeigt. Wie aufgrund des limitierten Raums für weitere Verbesserungen im weiteren Behandlungsverlauf zu erwarten war, zeigten sich weder innerhalb der Behandlungsgruppen statistisch signifikante Verbesserungen der Domäne Atmungssystem bis Woche 52 noch gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Atmungssystem im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.1 und 2.2.1.9.2).

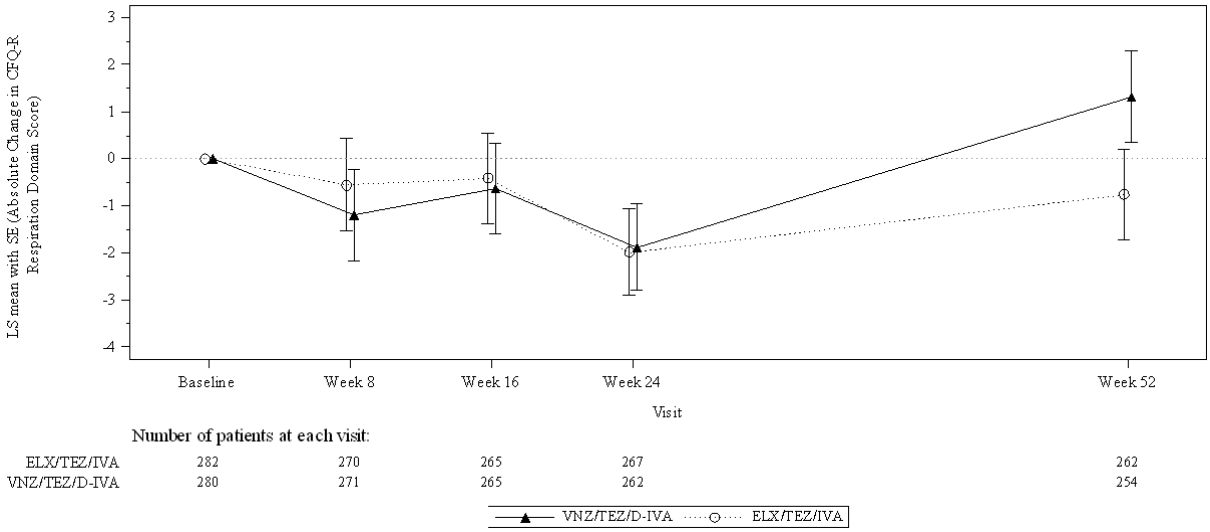


Abbildung 4-23: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

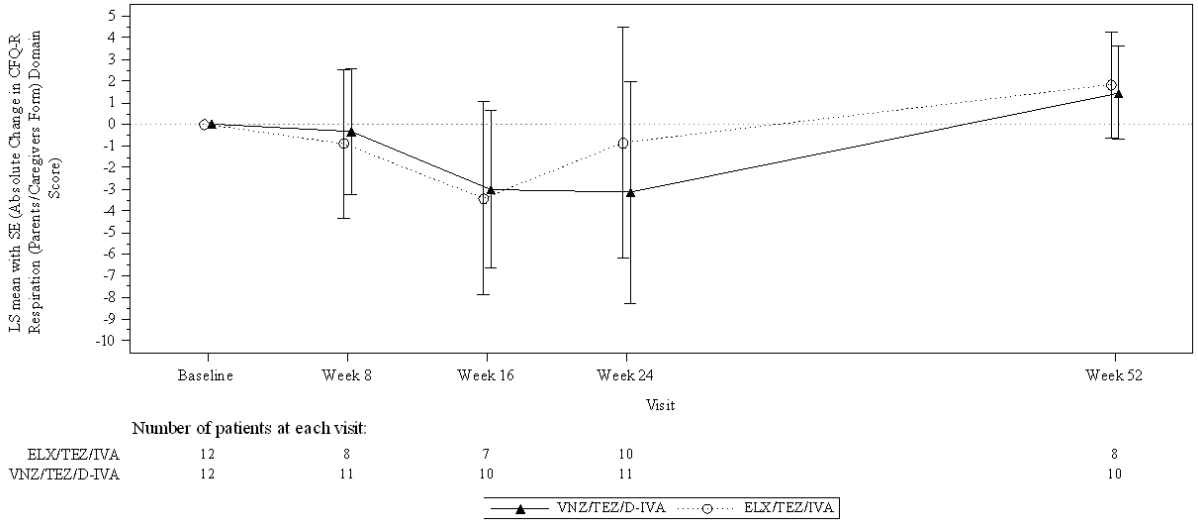


Abbildung 4-24: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) und Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Gastrointestinale Symptome	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 289	N = 284	N = 14	N = 15
Baseline				
n	282	280	12	12
MW (SD)	81,09 (17,14)	82,06 (18,39)	82,41 (17,38)	87,96 (10,00)
Woche 52				
n	277	264	11	13
MW (SD)	79,58 (20,30)	79,80 (19,08)	82,83 (14,37)	84,62 (13,25)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	270	260	9	10
MW (SD)	-1,48 (15,73)	-2,44 (16,14)	-4,94 (9,80)	-1,11 (8,20)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	270	268	10	12

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
LS MW (SE)	-0,67 (0,79)	-1,63 (0,79)	-7,16 (3,34)	-1,81 (2,99)
95%-KI des LS MW	(-2,23; 0,88)	(-3,19; -0,07)	(-14,20; -0,11)	(-8,15; 4,53)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,3943	0,0404	0,0468	0,5529
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-0,96 (-3,15; 1,24)		5,35 (-4,31; 15,00)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3939		0,2585	
Hedges' g (SE)	-0,07 (0,09)		0,49 (0,42)	
Hedges' 95%-KI	(-0,24; 0,10)		(-0,38; 1,37)	
Hedges' p-Wert	0,3938		0,2531	
Gewichtsprobleme	**Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene**		**Eltern-Version**	
	N = 275	N = 269	N = 14	N =15
Baseline				
n	266	266	12	12
MW (SD)	88,47 (24,07)	84,34 (27,03)	86,11 (22,29)	80,56 (26,43)
Woche 52				
n	266	250	11	13
MW (SD)	87,09 (26,31)	84,27 (28,05)	90,91 (21,56)	84,62 (32,25)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	257	247	9	10
MW (SD)	-1,82 (22,56)	-0,13 (22,19)	-7,41 (27,78)	16,67 (23,57)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	256	254	10	12
LS MW (SE)	-2,47 (1,14)	0,69 (1,15)	-11,41 (8,95)	11,35 (8,19)
95%-KI des LS MW	(-4,72; -0,22)	(-1,56; 2,95)	(-30,37; 7,55)	(-5,98; 28,68)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0313	0,5472	0,2205	0,1843
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	3,16 (-0,02; 6,34)		22,76 (-3,29; 48,81)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0517		0,0827	
Hedges' g (SE)	0,17 (0,09)		0,77 (0,43)	
Hedges' 95%-KI	(0,00; 0,35)		(-0,12; 1,67)	
Hedges' p-Wert	0,0520		0,0862	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Für die Eltern-Version wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt. Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.9.3 und 2.2.1.9.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)				

In Tabelle 4-78 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die beiden Domänen zur Symptomatik, Gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme, nach 52 Wochen gegenüber der Baseline in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen im CFQ-R zu Baseline bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne, was eine geringe Symptomatik bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt.

In der Domäne gastrointestinale Symptome zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung innerhalb der Behandlungsgruppen eine statistisch signifikante Verringerung der mittleren Punktzahl im CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ (siehe Tabelle 4-78). Der LS-Mittelwert betrug -1,63 Punkte ([95%-KI] = [-3,19; -0,07]; p = 0,0404). In der IVA/TEZ/ELX-Gruppe (Eltern-Version) gab es eine statistisch signifikante Verringerung der mittleren Punktzahl mit einem LS-Mittelwert von -7,16 Punkten ([95%-KI] = [-14,20; -0,11]; p = 0,0468). In der Domäne gastrointestinale Symptome gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei ist die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Version aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit (IVA/TEZ/ELX: n/N = 10/14; D-IVA/TEZ/VNZ: n/N = 12/15) stark eingeschränkt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.3 und 2.2.1.9.4).

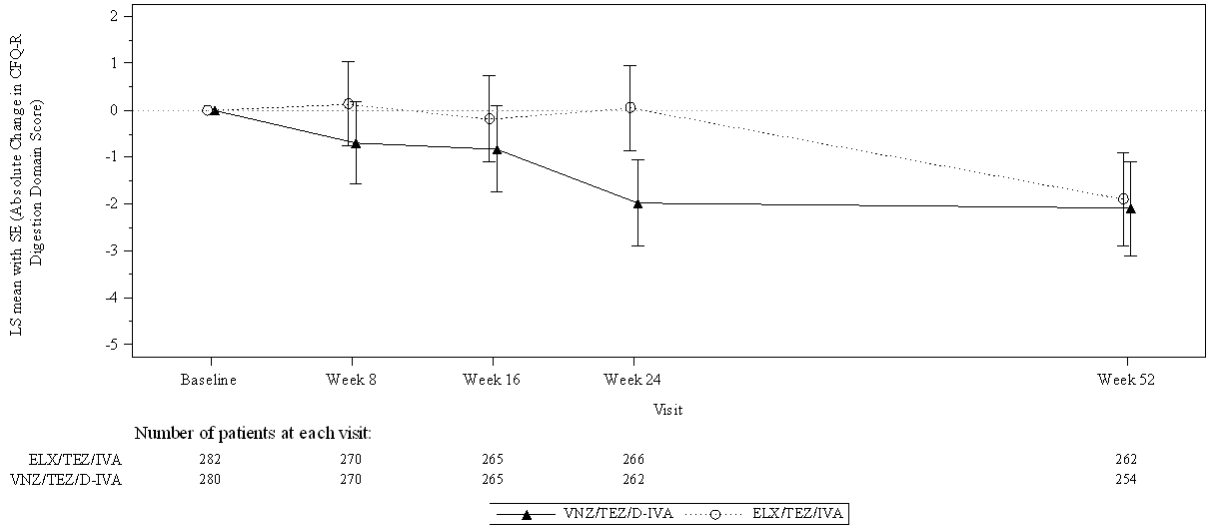


Abbildung 4-25: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

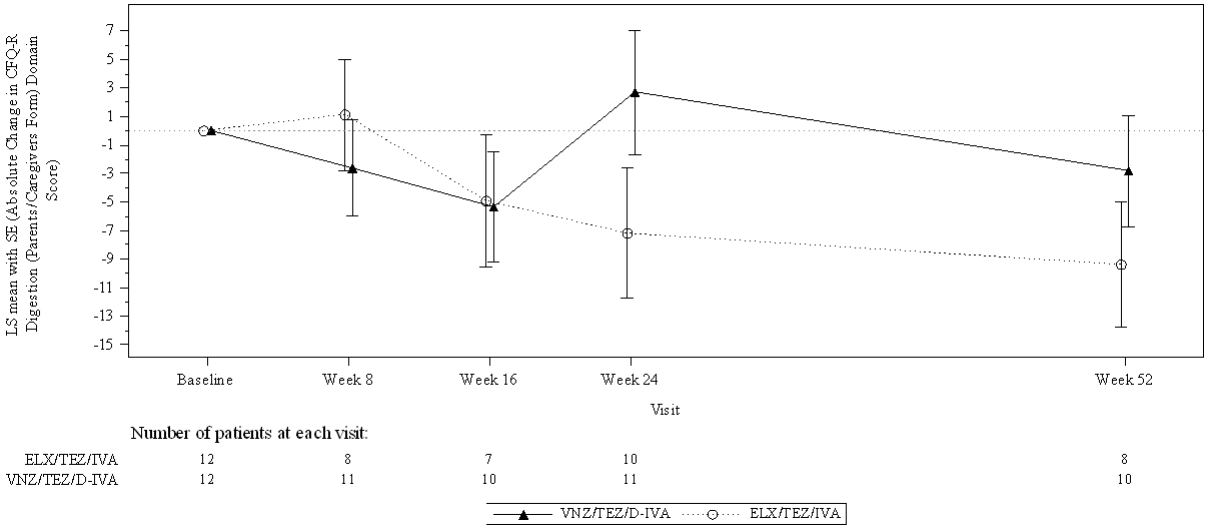


Abbildung 4-26: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)In der Domäne Gewichtsprobleme zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung innerhalb der Behandlungsgruppen eine statistisch signifikante Verringerung der mittleren Punktzahl im CFQ-R (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX mit einem LS-Mittelwert von -2,47 Punkte ([95%-KI] = [-4,72; -0,22]; p = 0,0313). Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug 3,16 Punkte

([95%-KI] = [-0,02; 6,34]; p = 0,0517) in der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und 22,76 Punkte ([95%-KI] = [-3,29; 48,81]; p = 0,0827) in der Eltern-Version. Diese Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren nicht statistisch signifikant, zeigen jedoch einen numerischen Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ in der Domäne Gewichtsprobleme im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Dabei ist zu beachten, dass die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Version aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit (IVA/TEZ/ELX: n/N = 10/14; D-IVA/TEZ/VNZ: n/N = 12/15) stark eingeschränkt ist (siehe Tabelle 4-78).Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.3.1 und 2.2.1.9.4).

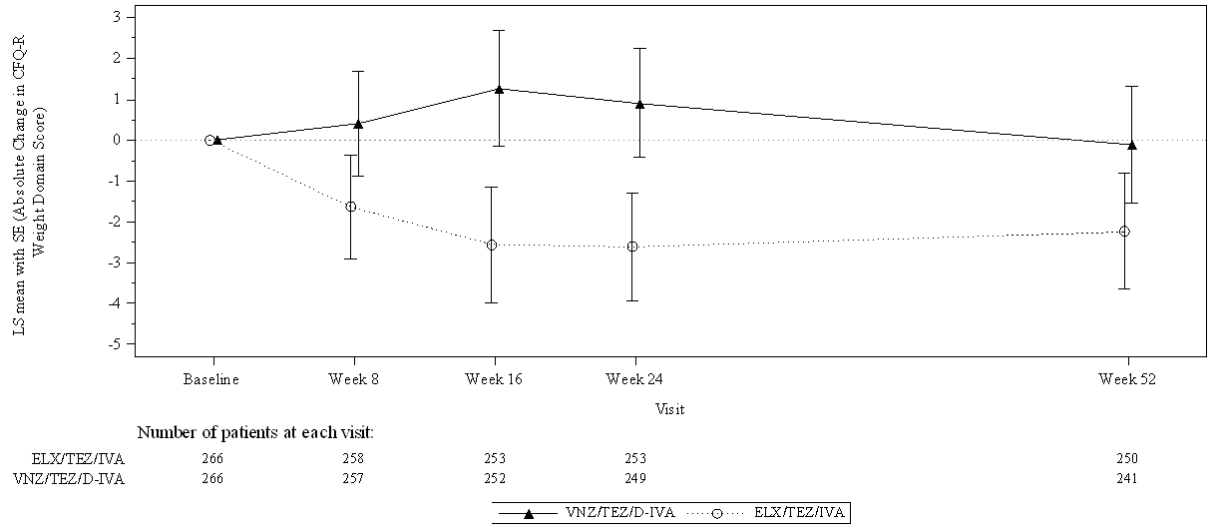


Abbildung 4-27: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

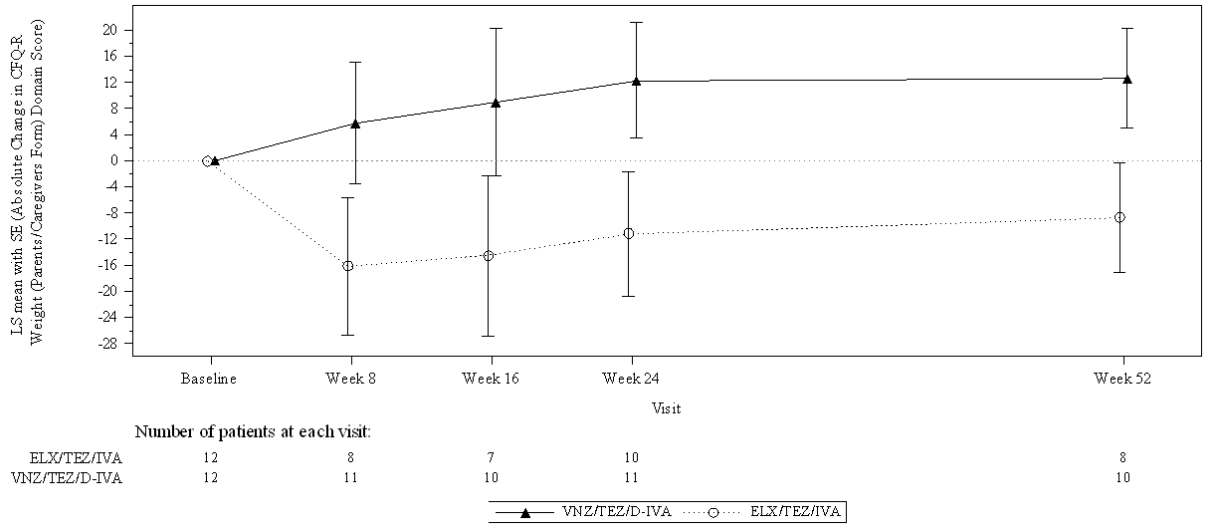


Abbildung 4-28: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-79: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF.

Studie	Operationalisierung

Die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 8 (± 5 Tage), 16 (± 5 Tage), 24 (± 5 Tage), 52 (± 5 Tage), bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in ihrer Muttersprache ausfüllen, falls validierte Übersetzungen verfügbar waren. Lag keine validierte Übersetzung in der Muttersprache vor, wurde der Fragebogen nicht ausgefüllt. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.

Die Version und das Format des CFQ-R basierten auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung, unabhängig davon, ob sich das Alter während der Studie änderte. Insgesamt wurden drei verschiedene Versionen des CFQ-R verwendet:

- CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren
- CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren
- CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren).

Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für Jugendliche bzw. Erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden im Folgenden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet.

Anhand der CFQ-R-Fragebögen wurden insgesamt bis zu 13 Domänen abgefragt: Zehn Domänen zur Lebensqualität (Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten) und drei Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, Gastrointestinale Symptome).

Die Anzahl der Domänen und Items variiert entsprechend der Konzeption des Instruments. So umfasst der CFQ-R für Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahren) 9 Domänen zur Lebensqualität, für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren 6 Domänen zur Lebensqualität und für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern, die jünger als 13 Jahre waren, 8 Domänen zur Lebensqualität. Die nachfolgende Tabelle stellt die Anzahl an ausgewerteten Items pro Domäne und pro Fragebogenversion dar.

Domäne	Jugendliche/ Erwachsene ab 14 Jahren	Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren	Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern
Körperbild	3	3	3
Essstörungen	3	3	2
Gefühlslage	5	8	5
Subjektive Gesundheitseinschätzung	3	NA	3
Körperliches Wohlbefinden	8	6	8

Studie	Operationalisierung			
	Therapiebelastung	3	3	3
	Vitalität	4	NA	5
	Rollenfunktion	4	NA	NA
	Soziale Einschränkungen	6	7	NA
	Schulaktivitäten	NA	NA	4

Die spezifischen Fragen zu den Domänen wurden auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, sodass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar war. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R dargestellt:

- Körperbild (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version)
- Essstörungen (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version)
- Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version)
- Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version)
- Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version)
- Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version)
- Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version)
- Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)
- Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version)
- Schulaktivitäten (Eltern-Version)

Für die zehn Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R wurde die absolute Veränderung bis Woche 52 gegenüber Baseline dargestellt.

Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode mit Behandlung, Visite, Alter zu Screening (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte im Modell sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen. Für die Eltern-Version wurde der Effekt Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für die Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 52 in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung bis Woche 52 wurde in beiden Behandlungsgruppen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt und anhand der LS-Mittelwertdifferenz sowie des hieraus berechneten unverzerrten Schätzers Hedges' g quantifiziert. Das Hedges' g ist das Produkt aus standardisierter Mittelwertdifferenz (SMD) und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Die SMD ist der Quotient aus LS-Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung.

Ergänzend wurden pro Behandlungsgruppe die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 52 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 deskriptiv dargestellt. Die

Studie	Operationalisierung
	Baseline wurde definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten. Die Analysen beruhen jeweils auf dem FAS.
VX20-121-103	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102 erhoben und operationalisiert. Der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) wird dabei als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde,

randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) wurde von der Patientin oder dem Patienten selbst oder von den Eltern oder Betreuerinnen und Betreuern erhoben. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, sodass die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R für die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sind in Tabelle 4-81 bis Tabelle 4-84 dargestellt.

Tabelle 4-81: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Körperbild (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	202	197 (97,52)	193 (95,54)	189 (93,56)	198 (98,02)	194 (96,04)
D-IVA/TEZ/ VNZ	196	192 (97,96)	184 (93,88)	180 (91,84)	194 (98,98)	190 (96,94)
Essstörungen (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	202	197 (97,52)	193 (95,54)	189 (93,56)	198 (98,02)	194 (96,04)
D-IVA/TEZ/ VNZ	196	192 (97,96)	184 (93,88)	180 (91,84)	194 (98,98)	190 (96,94)
Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	202	197 (97,52)	193 (95,54)	189 (93,56)	198 (98,02)	194 (96,04)
D-IVA/TEZ/ VNZ	196	192 (97,96)	184 (93,88)	180 (91,84)	194 (98,98)	190 (96,94)
Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)						
IVA/TEZ/ELX	192	189 (98,44)	184 (95,83)	181 (94,27)	189 (98,44)	186 (96,88)
D-IVA/TEZ/ VNZ	190	187 (98,42)	179 (94,21)	176 (92,63)	189 (99,47)	186 (97,89)
Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	202	197 (97,52)	193 (95,54)	189 (93,56)	198 (98,02)	194 (96,04)
D-IVA/TEZ/ VNZ	196	192 (97,96)	184 (93,88)	180 (91,84)	194 (98,98)	190 (96,94)

Studie VX20-121-102	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	202	197 (97,52)	193 (95,54)	189 (93,56)	198 (98,02)	194 (96,04)
D-IVA/TEZ/ VNZ	196	192 (97,96)	184 (93,88)	180 (91,84)	194 (98,98)	190 (96,94)
Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)						
IVA/TEZ/ELX	192	189 (98,44)	184 (95,83)	181 (94,27)	189 (98,44)	186 (96,88)
D-IVA/TEZ/ VNZ	190	187 (98,42)	179 (94,21)	176 (92,63)	189 (99,47)	186 (97,89)
Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)						
IVA/TEZ/ELX	192	189 (98,44)	183 (95,31)	180 (93,75)	189 (98,44)	186 (96,88)
D-IVA/TEZ/ VNZ	190	186 (97,89)	179 (94,21)	175 (92,11)	189 (99,47)	185 (97,37)
Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	202	197 (97,52)	193 (95,54)	189 (93,56)	198 (98,02)	194 (96,04)
D-IVA/TEZ/ VNZ	196	192 (97,96)	184 (93,88)	180 (91,84)	194 (98,98)	190 (96,94)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 52", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16, 24 und 52 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ oder „absolute Veränderung bis Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 52) nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 1.2.1.9.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-82: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des CFQ-R (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Körperbild						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Essstörungen						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)

Studie VX20-121-102	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Gefühlslage						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Subjektive Gesundheitseinschätzung						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Körperliches Wohlbefinden						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Therapiebelastung						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Vitalität						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)
Schulaktivitäten						
IVA/TEZ/ELX	10	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)	9 (90,00)	8 (80,00)
D-IVA/TEZ/ VNZ	6	5 (83,33)	5 (83,33)	4 (66,67)	5 (83,33)	4 (66,67)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 52", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16, 24 und 52 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ oder „absolute Veränderung bis Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 52) nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.9.2.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-83: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Körperbild (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	289	282 (97,58)	277 (95,85)	270 (93,43)	287 (99,31)	280 (96,89)
D-IVA/TEZ/ VNZ	284	280 (98,59)	265 (93,31)	261 (91,90)	278 (97,89)	274 (96,48)
Essstörungen (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	289	282 (97,58)	277 (95,85)	270 (93,43)	287 (99,31)	280 (96,89)
D-IVA/TEZ/ VNZ	284	280 (98,59)	265 (93,31)	261 (91,90)	278 (97,89)	274 (96,48)
Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	289	282 (97,58)	277 (95,85)	270 (93,43)	287 (99,31)	280 (96,89)
D-IVA/TEZ/ VNZ	284	280 (98,59)	265 (93,31)	261 (91,90)	278 (97,89)	274 (96,48)
Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)						
IVA/TEZ/ELX	275	269 (97,82)	266 (96,73)	260 (94,55)	273 (99,27)	267 (97,09)
D-IVA/TEZ/ VNZ	269	266 (98,88)	251 (93,31)	248 (92,19)	263 (97,77)	260 (96,65)
Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	289	282 (97,58)	277 (95,85)	270 (93,43)	287 (99,31)	280 (96,89)
D-IVA/TEZ/ VNZ	284	280 (98,59)	265 (93,31)	261 (91,90)	278 (97,89)	274 (96,48)
Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	289	282 (97,58)	277 (95,85)	270 (93,43)	287 (99,31)	280 (96,89)
D-IVA/TEZ/ VNZ	284	280 (98,59)	265 (93,31)	261 (91,90)	278 (97,89)	274 (96,48)
Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)						
IVA/TEZ/ELX	275	269 (97,82)	266 (96,73)	260 (94,55)	273 (99,27)	267 (97,09)
D-IVA/TEZ/ VNZ	269	266 (98,88)	251 (93,31)	248 (92,19)	263 (97,77)	260 (96,65)
Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)						
IVA/TEZ/ELX	275	269 (97,82)	266 (96,73)	260 (94,55)	273 (99,27)	267 (97,09)
D-IVA/TEZ/ VNZ	269	266 (98,88)	250 (92,94)	247 (91,82)	263 (97,77)	260 (96,65)

Studie VX20-121-103	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version)						
IVA/TEZ/ELX	289	282 (97,58)	277 (95,85)	270 (93,43)	287 (99,31)	280 (96,89)
D-IVA/TEZ/ VNZ	284	280 (98,59)	265 (93,31)	261 (91,90)	278 (97,89)	274 (96,48)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 52", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16, 24 und 52 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ oder „absolute Veränderung bis Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 52) nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.9.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-84: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Körperbild						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)
Essstörungen						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)
Gefühlslage						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)

Studie VX20-121-103	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)	Bis Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 52 n (%)
Subjektive Gesundheitseinschätzung						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)
Körperliches Wohlbefinden						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)
Therapiebelastung						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)
Vitalität						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)
Schulaktivitäten						
IVA/TEZ/ELX	14	12 (85,71)	11 (78,57)	9 (64,29)	14 (100,00)	12 (85,71)
D-IVA/TEZ/ VNZ	15	12 (80,00)	13 (86,67)	10 (66,67)	15 (100,00)	12 (80,00)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 52", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16, 24 und 52 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ oder „absolute Veränderung bis Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 52) nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.9.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des

Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-85: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) sowie subjektive Gesundheitseinschätzung und Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Körperbild	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 202	N = 196	N = 10	N = 6
Baseline				
n	197	192	8	5
MW (SD)	76,59 (21,86)	77,84 (23,01)	73,61 (13,20)	73,33 (20,18)
Woche 52				
n	193	184	9	5
MW (SD)	78,81 (20,70)	80,25 (20,65)	80,25 (19,86)	82,22 (28,97)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	189	180	8	4
MW (SD)	1,82 (14,58)	2,22 (14,16)	9,72 (13,85)	0,00 (32,71)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	192	186	8	4
LS MW (SE)	0,76 (0,86)	2,29 (0,88)	-1,25 (6,91)	6,89 (9,56)
95%-KI des LS MW	(-0,94; 2,46)	(0,56; 4,02)	(-17,44; 14,94)	(-14,84; 28,61)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,3799	0,0098	0,8609	0,4900
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	1,53 (-0,90; 3,95)		8,14 (-19,56; 35,85)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2166		0,5209	

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ
Hedges' g (SE)	0,13 (0,10)		0,39 (0,57)	
Hedges' 95%-KI	(-0,07; 0,33)		(-0,88; 1,66)	
Hedges' p-Wert	0,2169		0,5130	
Essstörungen	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 202	N = 196	N = 10	N = 6
Baseline				
n	197	192	8	5
MW (SD)	92,84 (14,40)	91,09 (16,49)	89,58 (19,80)	90,00 (14,91)
Woche 52				
n	193	184	9	5
MW (SD)	93,72 (12,46)	91,18 (18,30)	90,74 (16,90)	80,00 (29,81)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	189	180	8	4
MW (SD)	0,47 (10,30)	0,25 (12,09)	0,00 (8,91)	-4,17 (20,97)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	192	186	8	4
LS MW (SE)	-0,58 (0,65)	-0,08 (0,66)	-3,40 (2,45)	0,37 (3,75)
95%-KI des LS MW	(-1,86; 0,70)	(-1,39; 1,22)	(-8,98; 2,18)	(-8,10; 8,84)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,3746	0,9010	0,2006	0,9236
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,50 (-1,34; 2,33)		3,77 (-6,73; 14,27)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,5938		0,4395	
Hedges' g (SE)	0,05 (0,10)		0,49 (0,57)	
Hedges' 95%-KI	(-0,15; 0,26)		(-0,79; 1,77)	
Hedges' p-Wert	0,5937		0,4142	
Gefühlslage	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 202	N = 196	N = 10	N = 6
Baseline				
n	197	192	8	5
MW (SD)	80,79 (18,29)	82,24 (17,46)	79,17 (14,00)	78,67 (10,95)
Woche 52				
n	193	184	9	5
MW (SD)	81,24 (18,60)	82,90 (16,03)	87,41 (14,70)	61,33 (17,26)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	189	180	8	4
MW (SD)	0,34 (12,79)	1,22 (13,31)	6,67 (5,04)	-11,67 (13,74)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	192	186	8	4
LS MW (SE)	0,39 (0,80)	0,90 (0,82)	5,72 (2,98)	-8,37 (4,06)
95%-KI des LS MW	(-1,19; 1,97)	(-0,71; 2,51)	(-0,99; 12,43)	(-17,33; 0,58)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,6279	0,2728	0,0860	0,0640
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,51 (-1,75; 2,77)		-14,09 (-25,70; -2,49)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6576		0,0218	
Hedges' g (SE)	0,05 (0,10)		-1,56 (0,65)	
Hedges' 95%-KI	(-0,16; 0,25)		(-3,01; -0,11)	
Hedges' p-Wert	0,6575		0,0370	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	**Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene**		**Eltern-Version**	
	N = 192	N = 190	N = 10	N = 6
Baseline				
n	189	187	8	5
MW (SD)	71,13 (19,24)	73,92 (19,53)	69,44 (12,94)	82,22 (21,66)
Woche 52				
n	184	179	9	5
MW (SD)	72,68 (19,98)	74,98 (20,05)	85,19 (14,70)	80,00 (18,26)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	181	176	8	4
MW (SD)	1,20 (12,89)	1,07 (15,01)	13,89 (11,50)	2,78 (5,56)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	184	182	8	4
LS MW (SE)	-0,05 (0,83)	0,22 (0,84)	12,34 (4,57)	-0,58 (6,16)
95%-KI des LS MW	(-1,69; 1,58)	(-1,42; 1,87)	(2,16; 22,52)	(-14,09; 12,92)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,9481	0,7894	0,0223	0,9261
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,28 (-2,04; 2,60)		-12,93 (-30,15; 4,29)	

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,8139		0,1270	
Hedges' g (SE)	0,02 (0,10)		-0,94 (0,60)	
Hedges' 95%-KI	(-0,18; 0,23)		(-2,27; 0,39)	
Hedges' p-Wert	0,8138		0,1477	
Körperliches Wohlbefinden	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 202	N = 196	N = 10	N = 6
Baseline				
n	197	192	8	5
MW (SD)	82,46 (18,57)	83,16 (19,78)	90,10 (10,67)	87,50 (13,18)
Woche 52				
n	193	184	9	5
MW (SD)	83,78 (18,56)	84,67 (18,95)	90,28 (15,02)	83,33 (30,33)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	189	180	8	4
MW (SD)	1,08 (12,59)	2,00 (12,11)	-1,04 (14,22)	11,46 (12,90)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	192	186	8	4
LS MW (SE)	-0,34 (0,77)	1,06 (0,79)	0,96 (2,01)	3,50 (3,07)
95%-KI des LS MW	(-1,86; 1,18)	(-0,49; 2,61)	(-3,63; 5,55)	(-3,44; 10,44)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,6584	0,1785	0,6452	0,2832
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	1,41 (-0,77; 3,58)		2,55 (-6,29; 11,38)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2044		0,5309	
Hedges' g (SE)	0,13 (0,10)		0,40 (0,57)	
Hedges' 95%-KI	(-0,07; 0,33)		(-0,87; 1,68)	
Hedges' p-Wert	0,2047		0,4958	
Therapiebelastung	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 202	N = 196	N = 10	N = 6
Baseline				
n	197	192	8	5
MW (SD)	70,39 (20,08)	72,28 (19,76)	61,11 (16,80)	57,78 (18,26)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Woche 52				
n	193	184	9	5
MW (SD)	73,69 (19,92)	76,33 (18,96)	66,67 (20,79)	84,44 (12,67)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	189	180	8	4
MW (SD)	3,17 (16,02)	4,44 (15,43)	4,17 (10,18)	25,00 (26,25)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	192	186	8	4
LS MW (SE)	1,65 (0,93)	2,22 (0,94)	1,47 (4,19)	21,95 (6,28)
95%-KI des LS MW	(-0,17; 3,47)	(0,37; 4,08)	(-8,46; 11,41)	(7,41; 36,50)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0760	0,0189	0,7354	0,0085
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,58 (-2,02; 3,18)		20,48 (2,50; 38,46)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6636		0,0303	
Hedges' g (SE)	0,04 (0,10)		1,57 (0,65)	
Hedges' 95%-KI	(-0,16; 0,25)		(0,12; 3,01)	
Hedges' p-Wert	0,6635		0,0366	
Vitalität	**Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene**		**Eltern-Version**	
	N = 192	N = 190	N = 10	N = 6
Baseline				
n	189	187	8	5
MW (SD)	66,78 (17,71)	69,65 (20,07)	66,67 (16,71)	69,33 (18,01)
Woche 52				
n	184	179	9	5
MW (SD)	66,89 (18,61)	68,95 (20,02)	74,07 (18,69)	61,33 (14,45)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	181	176	8	4
MW (SD)	-0,26 (14,86)	-0,62 (18,13)	4,17 (7,92)	0,00 (9,43)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	184	182	8	4
LS MW (SE)	-1,76 (1,00)	-1,34 (1,01)	5,74 (4,32)	-6,56 (5,98)
95%-KI des LS MW	(-3,73; 0,20)	(-3,33; 0,64)	(-5,57; 17,04)	(-21,52; 8,40)

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0786	0,1833	0,2445	0,3185
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,42 (-2,37; 3,21)		-12,30 (-31,82; 7,22)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,7681		0,1688	
Hedges' g (SE)	0,03 (0,10)		-0,94 (0,60)	
Hedges' 95%-KI	(-0,17; 0,24)		(-2,26; 0,39)	
Hedges' p-Wert	0,7680		0,1481	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Für die Eltern-Version wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.9.3 und 1.2.1.9.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-86: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) und soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
Rollenfunktion	**Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene**	
	N = 19**2**	N = 190
Baseline		
n	189	186
MW (SD)	87,65 (16,92)	87,37 (15,77)
Woche 52		
n	183	179
MW (SD)	88,80 (14,76)	88,73 (14,77)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	180	175

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
MW (SD)	1,06 (12,30)	1,81 (14,65)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	184	181
LS MW (SE)	-0,47 (0,87)	1,58 (0,88)
95%-KI des LS MW	(-2,18; 1,23)	(-0,14; 3,31)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,5841	0,0717
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	2,06 (-0,37; 4,48)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0959	
Hedges' g (SE)	0,17 (0,10)	
Hedges' 95%-KI	(-0,03; 0,38)	
Hedges' p-Wert	0,0964	
Soziale Einschränkungen	**Gepoolte Patienten-Version**	
	N = 202	N = 196
Baseline		
n	197	192
MW (SD)	74,28 (17,18)	75,10 (18,37)
Woche 52		
n	193	184
MW (SD)	77,71 (16,15)	77,40 (17,49)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	189	180
MW (SD)	3,15 (13,44)	2,71 (14,18)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	192	186
LS MW (SE)	1,81 (0,85)	1,57 (0,87)
95%-KI des LS MW	(0,13; 3,49)	(-0,13; 3,28)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0343	0,0708
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-0,24 (-2,63; 2,16)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,8454	
Hedges' g (SE)	-0,02 (0,10)	
Hedges' 95%-KI	(-0,22; 0,18)	
Hedges' p-Wert	0,8453	
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.		

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt. Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.9.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)		

Tabelle 4-87: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
Schulaktivitäten	**Eltern-Version**	
	N = 10	N = 6
Baseline		
n	8	5
MW (SD)	84,38 (14,39)	85,00 (14,91)
Woche 52		
n	9	5
MW (SD)	81,48 (18,99)	85,00 (10,87)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	8	4
MW (SD)	-5,21 (8,84)	6,25 (7,98)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	8	4
LS MW (SE)	-7,96 (5,71)	0,87 (7,71)
95%-KI des LS MW	(-22,15; 6,24)	(-17,63; 19,36)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,2160	0,9140
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	8,82 (-14,91; 32,56)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4036	
Hedges' g (SE)	0,51 (0,57)	
Hedges' 95%-KI	(-0,77; 1,79)	
Hedges' p-Wert	0,3948	

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt. Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.9.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)		

In Tabelle 4-85 bis Tabelle 4-87 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 52 Wochen gegenüber der Baseline in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. In allen Domänen konnte die Punktzahl des CFQ-R einen Wert von 0 bis 100 Punkten annehmen, wobei ein hoher Wert einer hohen Lebensqualität entspricht. Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie, waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline größtenteils bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Es gab in den Domänen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage (nur gepoolte Patienten-Version), Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung (nur gepoolte Patienten-Version), Subjektive Gesundheitseinschätzung und Schulaktivitäten (nur Eltern-Version) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Domäne Körperbild des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 52 innerhalb der IVA/TEZ/ELX-Gruppe keine statistisch signifikante Veränderung der mittleren Punktzahl, während es innerhalb der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe (gepoolte Patienten-Version) eine statistisch signifikante Verbesserung in der Domäne Körperbild im CFQ-R um durchschnittlich 2,29 Punkte ([95%-KI] = [0,56; 4,02]; p = 0,0098) gab (siehe Tabelle 4-85).. Somit verbesserte sich das Köperbild der Patientinnen und Patienten trotz der bereits guten Vorbehandlung nach 52 Wochen unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ weiter. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Körperbild (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3 und 1.2.1.9.4).

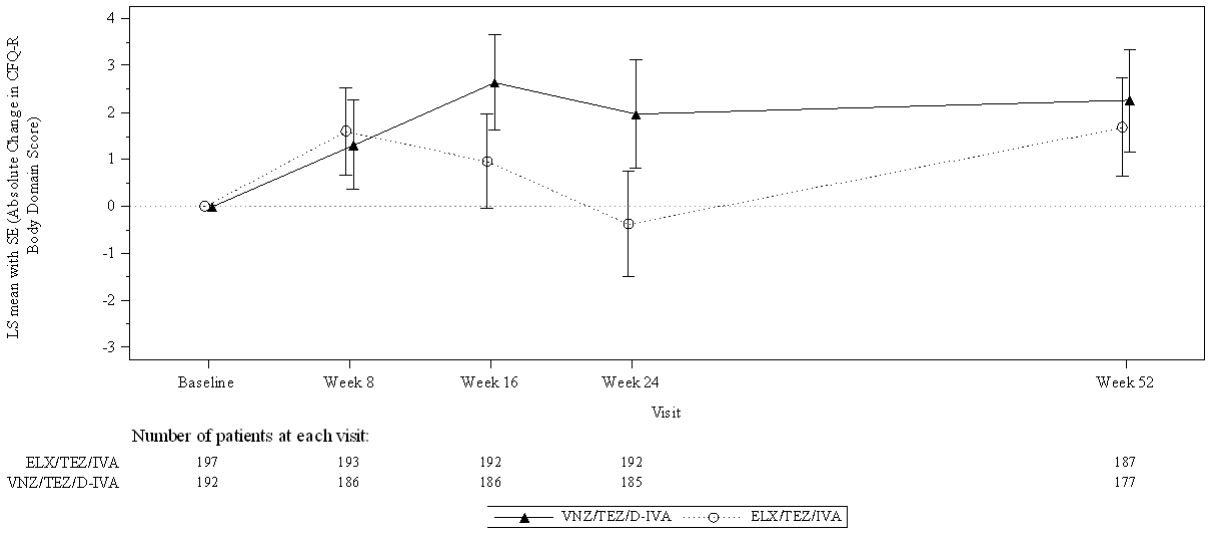


Abbildung 4-29: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

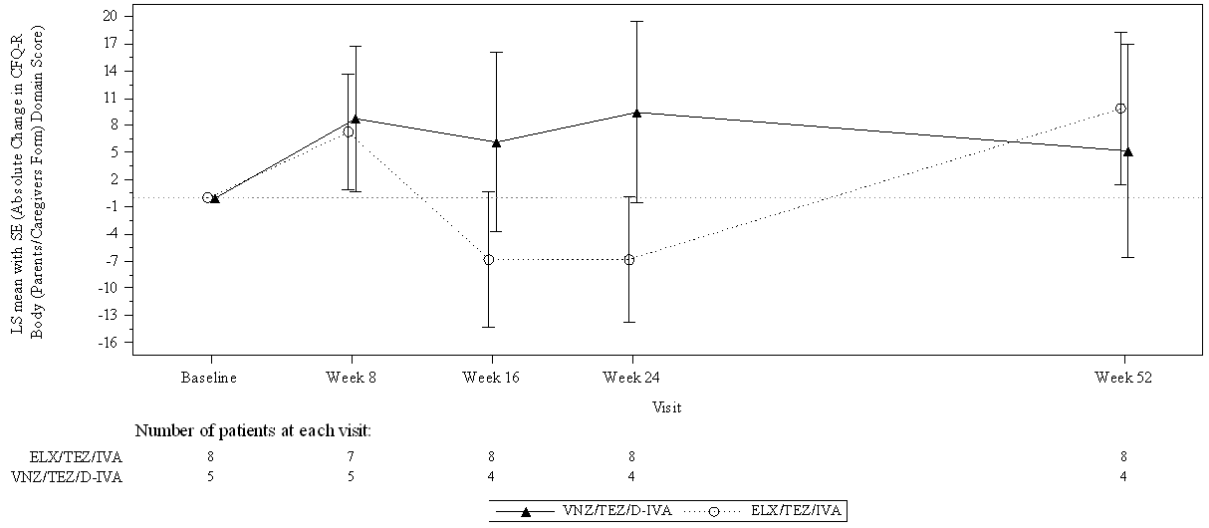


Abbildung 4-30: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Domäne Essstörungen des CFQ-R gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen der Punktzahl des CFQ-R nach 52 Wochen gegenüber der Baseline innerhalb der Behandlungsgruppen und auch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ (siehe Tabelle 4-85). Dabei

ist zu beachten, dass die mittleren Punktzahlen beider Behandlungsgruppen mit 89,58 bis 92,84 Punkten bereits zu Baseline nah am Maximalwert der Domäne Essstörungen von 100 Punkten lagen, was eine hohe Lebensqualität in dieser Domäne bereits zu Studienbeginn anzeigt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Essstörungen (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3 und 1.2.1.9.4).

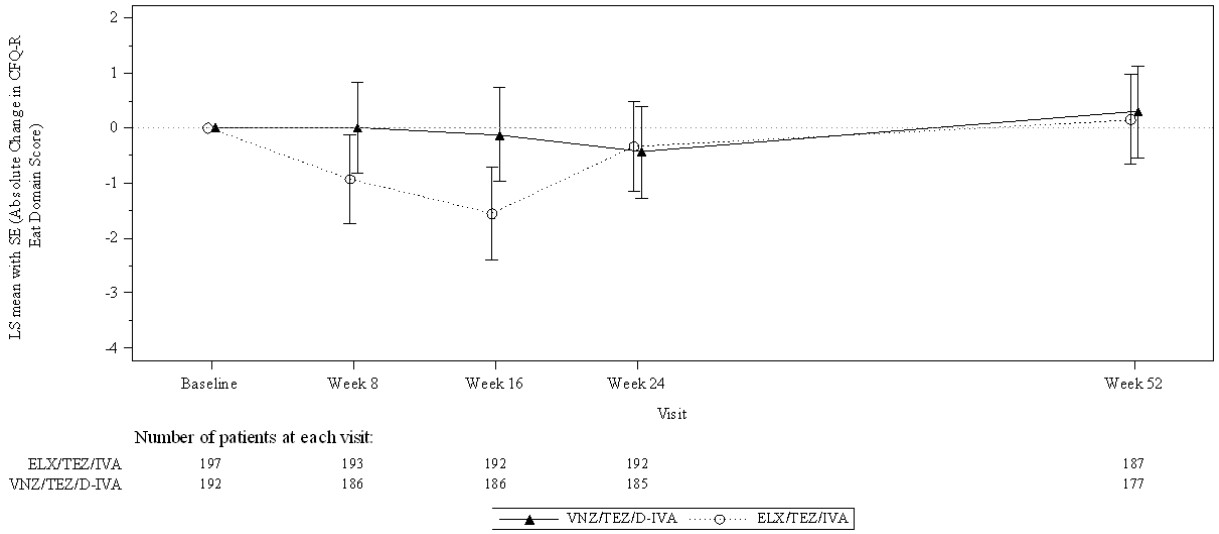


Abbildung 4-31: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

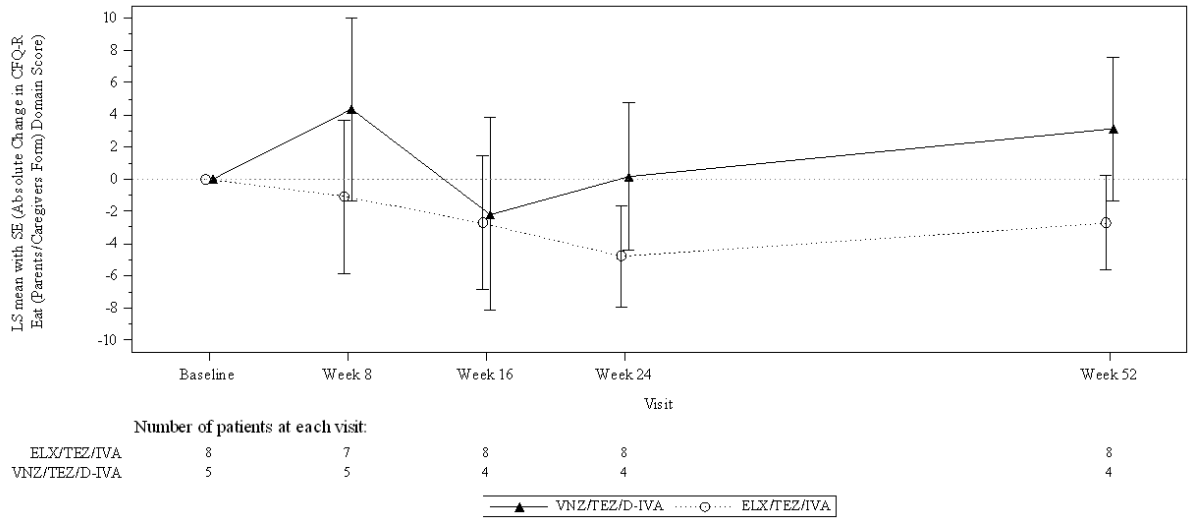


Abbildung 4-32: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Domäne Gefühlslage gab es innerhalb der beiden Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen gegenüber der Baseline (siehe Tabelle 4-85). Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 52 (Eltern Version) zeigte eine statistisch signifikante LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen von -14,09 Punkten ([95%-KI] = [-25,70; -2,49], p = 0,0218) zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Das 95%-KI der Effektgröße überschritt jedoch nicht die Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g = -1,56; [95%-KI] = [-3,01; -0,11], p = 0,0370). Zudem ist die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Version aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit (IVA/TEZ/ELX: n/N = 8/10; D-IVA/TEZ/VNZ: n/N = 4/6) stark eingeschränkt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3 und 1.2.1.9.4).

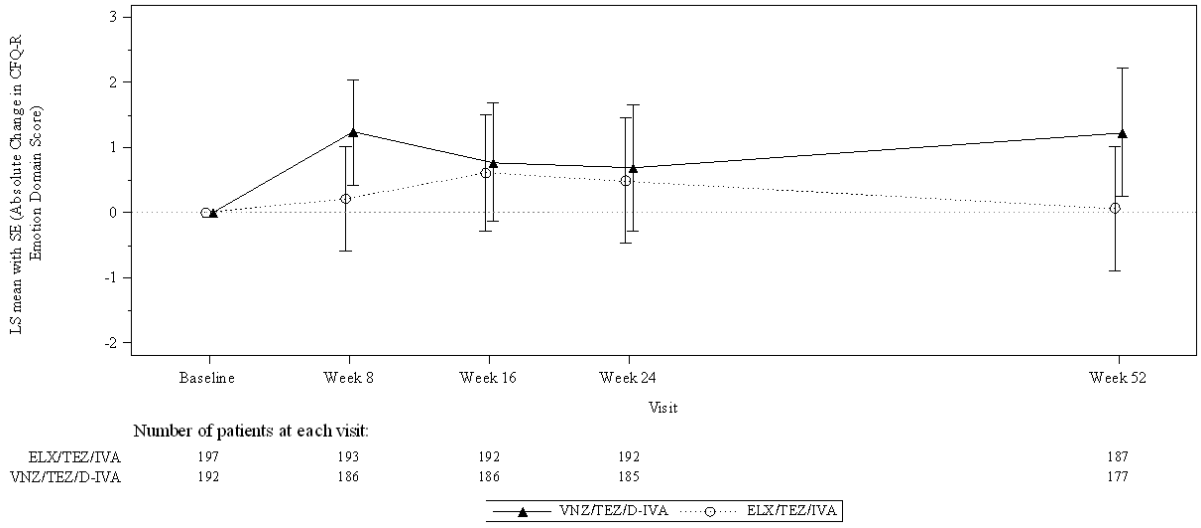


Abbildung 4-33: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

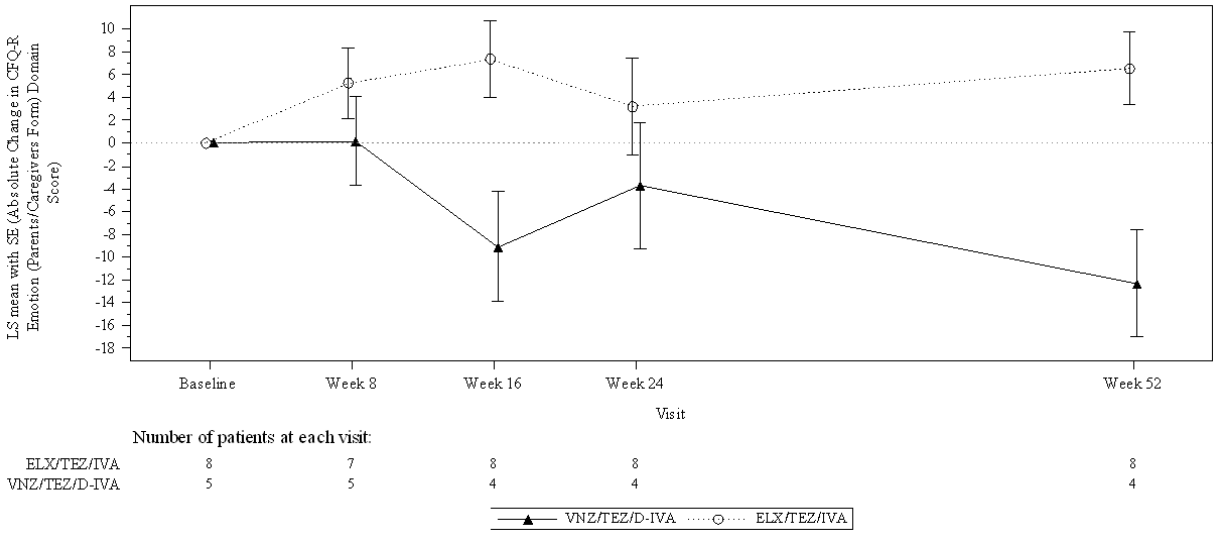


Abbildung 4-34: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung innerhalb der Behandlungsgruppen bis Woche 52 (Eltern Version) unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX einen statistisch signifikanten Anstieg um durchschnittlich 12,34 Punkte ([95%-KI] = [2,16; 22,52]; p = 0,0223). Die Aussagekraft der Analyse der Eltern-

Version ist aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit (IVA/TEZ/ELX: n/N = 8/10; D-IVA/TEZ/VNZ: n/N = 4/6) jedoch stark eingeschränkt. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ (siehe Tabelle 4-85).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3.1 und 1.2.1.9.4).

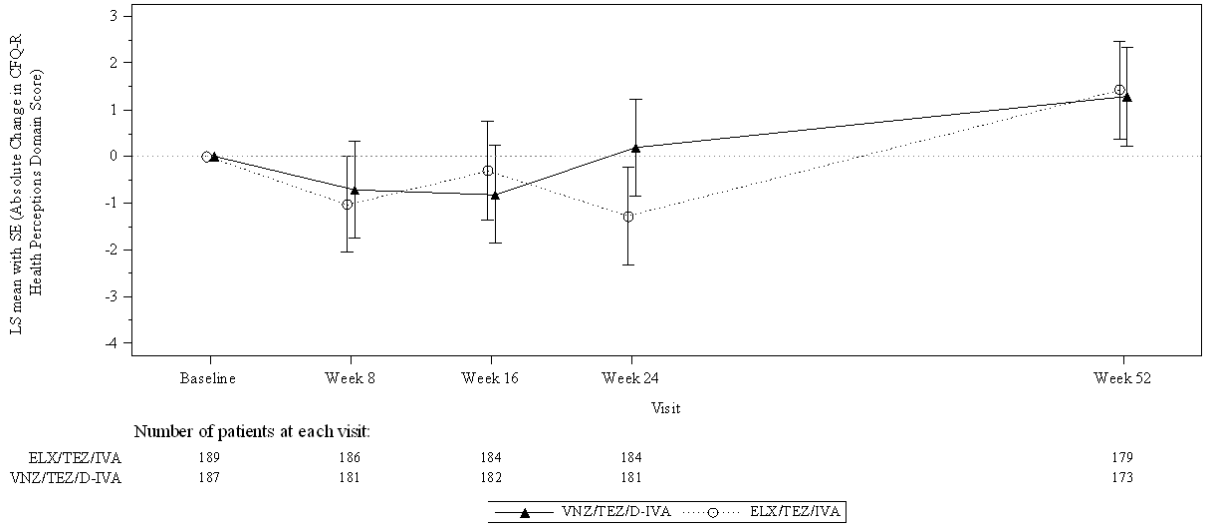


Abbildung 4-35: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

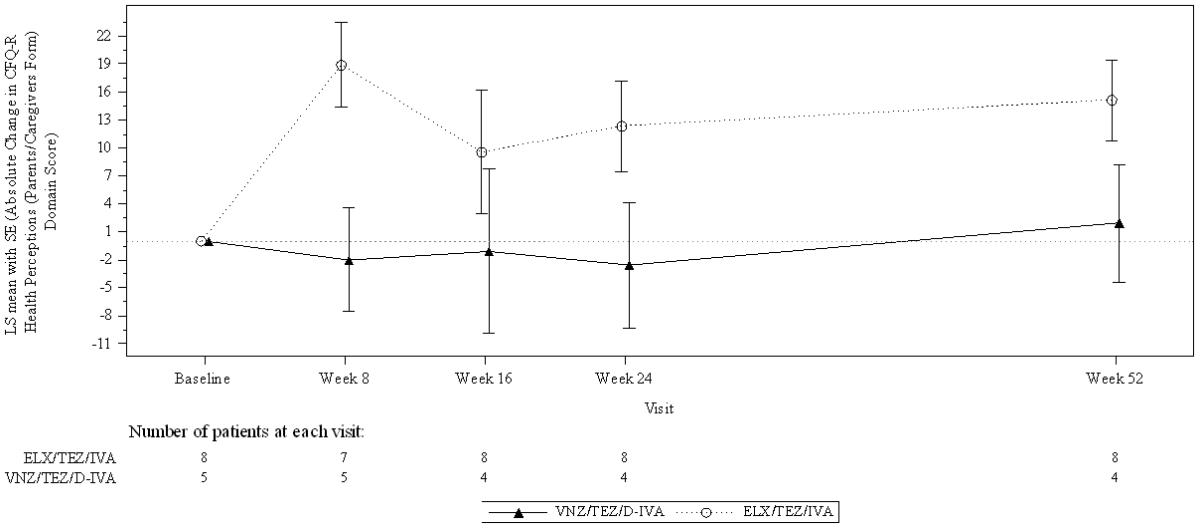


Abbildung 4-36: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Domäne körperliches Wohlbefinden gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen der Punktzahl des CFQ-R nach 52 Wochen gegenüber der Baseline innerhalb der Behandlungsgruppen und auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ (siehe Tabelle 4-85). Dabei ist auch hier zu beachten, dass die mittleren Punktzahlen beider Behandlungsgruppen mit 82,46 bis 90,10 Punkten bereits zu Baseline nah am Maximalwert von 100 Punkten lagen, was eine hohe Lebensqualität in der Domäne körperliches Wohlbefinden anzeigt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3 und 1.2.1.9.4).

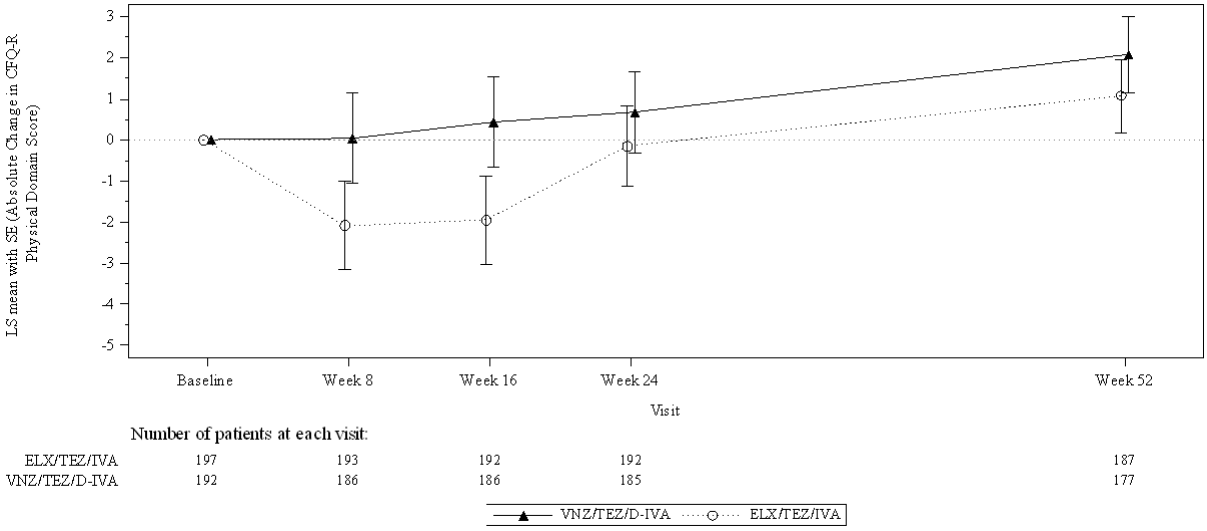


Abbildung 4-37: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

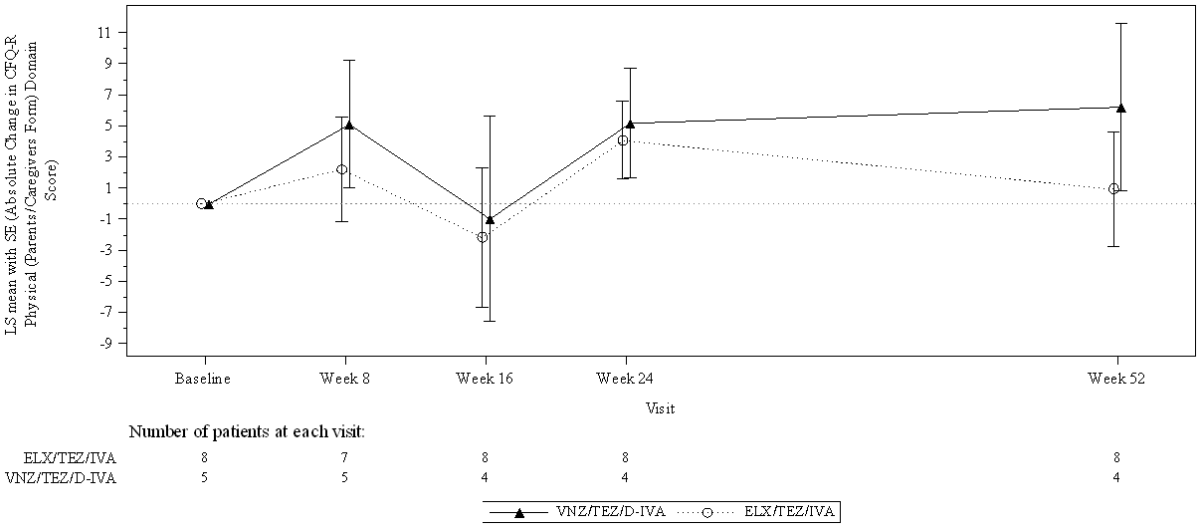


Abbildung 4-38: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung in der Domäne Therapiebelastung bis Woche 52 zeigte keine statistisch signifikante Veränderung innerhalb der IVA/TEZ/ELX-Gruppe (siehe Tabelle 4-85). Innerhalb der Behandlungsgruppe D-IVA/TEZ/VNZ gab es einen statistisch signifikanten Anstieg um durchschnittlich 2,22 Punkte ([95%-KI] = [0,37; 4,08];

p = 0,0189) in der gepoolten Patienten-Version und einen statistisch signifikanten Anstieg um durchschnittlich 21,95 Punkte ([95%-KI] = [7,41; 36,50]; p = 0,0085) in der Eltern-Version. Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug in der Eltern-Version 20,48 Punkte ([95%-KI] = [2,50; 38,46], p = 0,0303) und zeigte somit ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. Das 95%-KI der Effektgröße überschritt jedoch nicht die Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges' g = 1,57; [95%-KI] = [0,12; 3,01], p = 0,0366). Zudem ist die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Version aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit (IVA/TEZ/ELX: n/N = 8/10; D-IVA/TEZ/VNZ: n/N = 4/6) stark eingeschränkt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3 und 1.2.1.9.4).

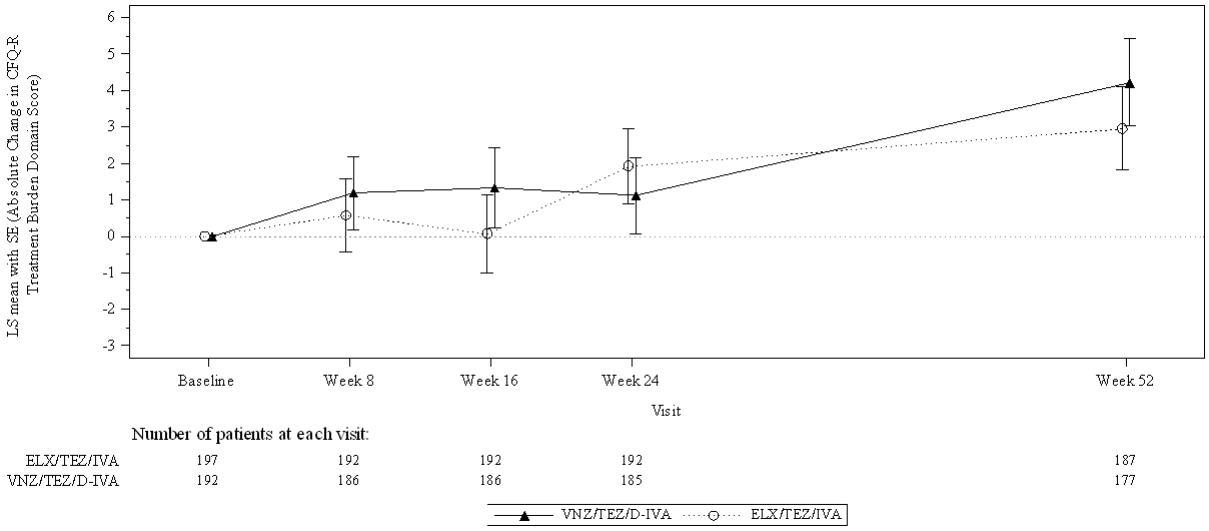


Abbildung 4-39: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

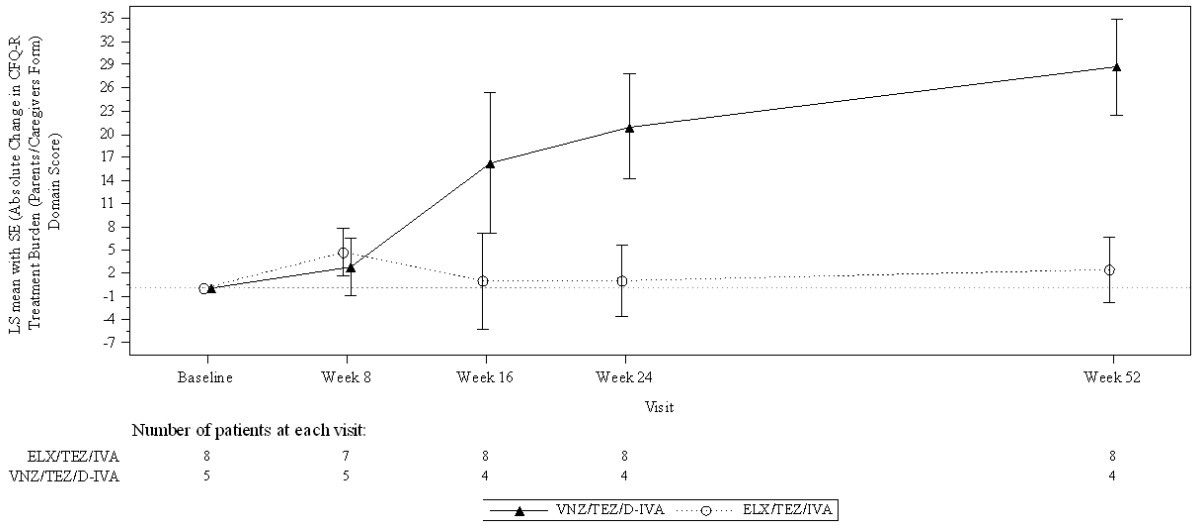


Abbildung 4-40: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Domäne Vitalität gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren Punktzahl des CFQ-R nach 52 Wochen gegenüber der Baseline innerhalb der Behandlungsgruppen und auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ (siehe Tabelle 4-85).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3.1 und 1.2.1.9.4).

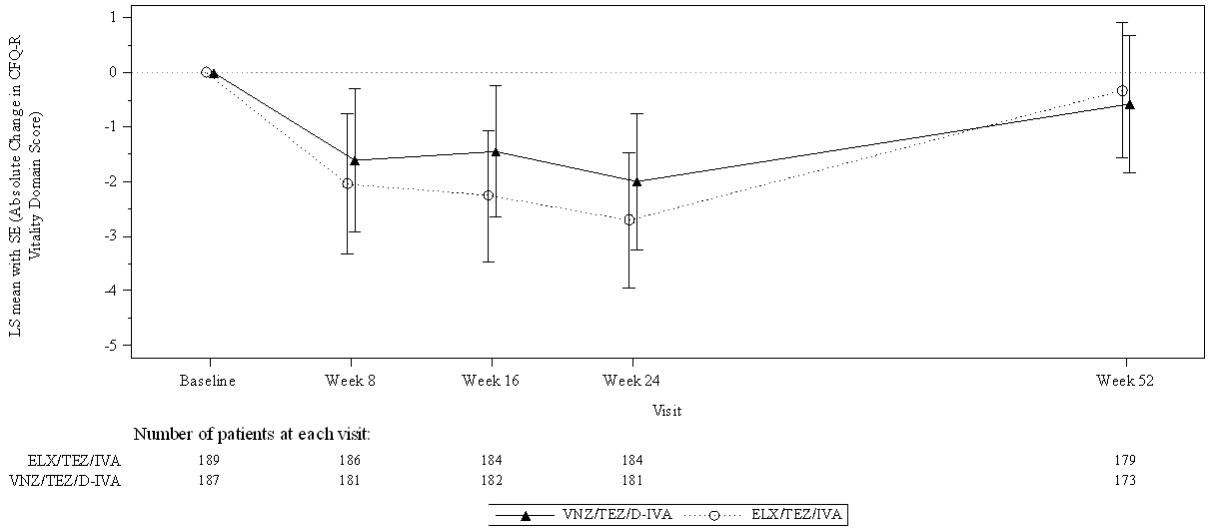


Abbildung 4-41: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

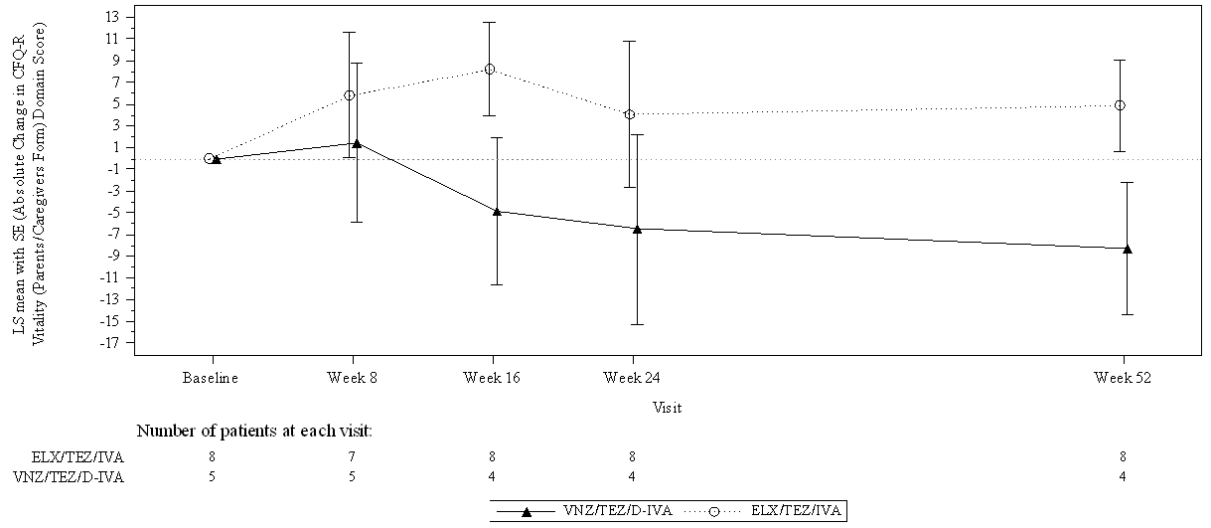


Abbildung 4-42: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Auch in der Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) lagen die Punktzahlen des CFQ-R in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe zu Baseline im Schnitt bei 87,65 Punkten und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bei 87,37 Punkten und damit bereits zu Baseline nah am Maximalwert der Domäne Rollenfunktion von 100 Punkten (siehe Tabelle

4-86). Es gab keinen statistisch signifikanten Anstieg der Punktzahl innerhalb der Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ. Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug 2,06 Punkte ([95%-KI] = [-0,37; 4,48]; p = 0,0959). Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant, zeigte jedoch einen numerischen Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ in der Domäne Rollenfunktion im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3.1).

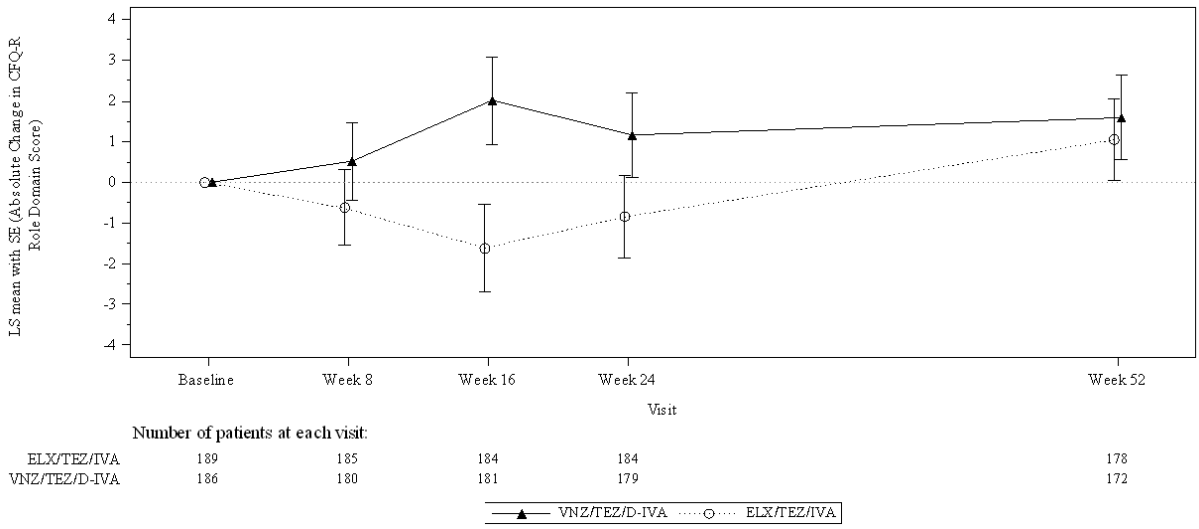


Abbildung 4-43: Absolute Veränderung der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 52 innerhalb der Behandlungsgruppen zeigte unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX eine statistisch signifikante Verbesserung in der Domäne soziale Einschränkungen im CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) um durchschnittlich 1,81 Punkte ([95%-KI] = [0,13; 3,49]; p = 0,0343). Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-86).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.3).

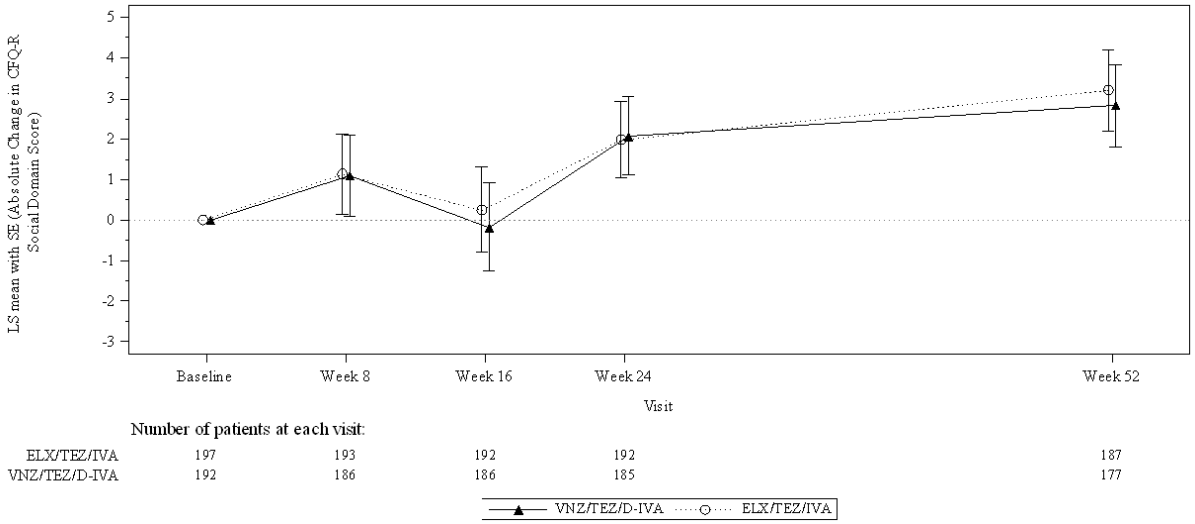


Abbildung 4-44: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

In der Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version) lagen die Punktzahlen des CFQ-R in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe zu Baseline im Schnitt bei 84,38 Punkten und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bei 85,00 Punkten und damit ebenfalls bereits zu Baseline nah am Maximalwert von 100 Punkten (siehe Tabelle 4-87). Es gab keinen statistisch signifikanten Anstieg der Punktzahl innerhalb der Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ und keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne soziale Schulaktivitäten (Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.2.1.9.4).

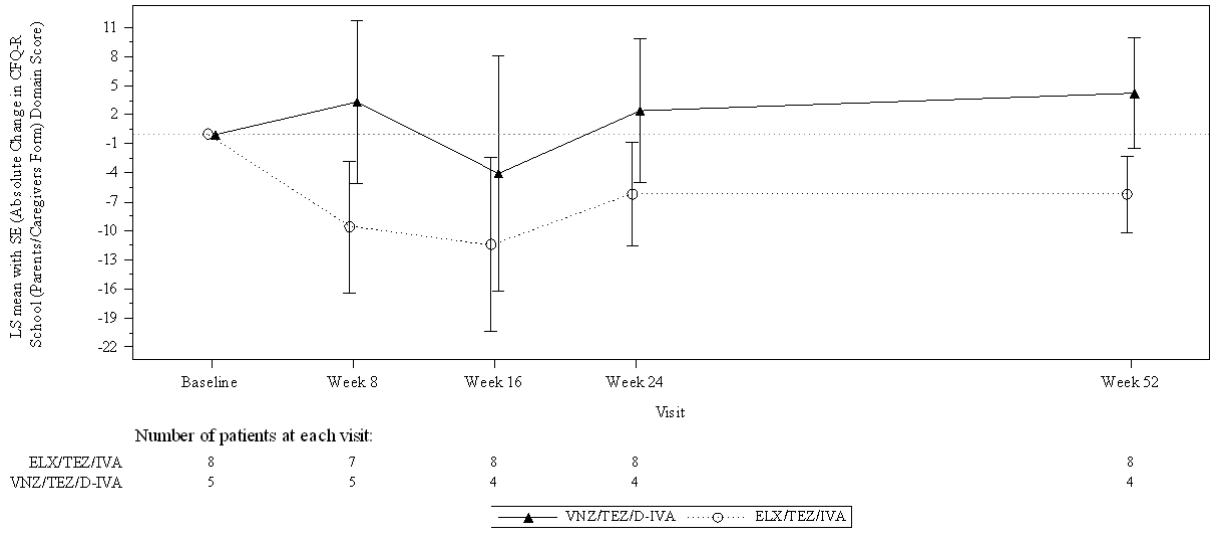


Abbildung 4-45: Absolute Veränderung der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)
Quelle: Abbildung 1.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie lag die mittlere Punktzahl in allen Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R bereits zu Baseline nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne von 100 Punkten, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Dennoch konnte durch die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ bis Woche 52 eine weitere statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahlen des CFQ-R in mehreren Domänen erzielt werden. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der mittleren Punktzahl des CFQ-R in den Domänen subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version) und soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) innerhalb der Behandlungsgruppe. Die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Version ist aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit jedoch stark eingeschränkt. Durch die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl des CFQ-R in den Domänen Körperbild (gepoolte Patienten-Version) und Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) bis Woche 52 erzielt werden, was eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität in diesen beiden Domänen anzeigt. Des Weiteren gab es einen numerischen Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ in der Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. Insgesamt ergeben sich damit basierend auf der gepoolten Patienten-Version zwei signifikante Vorteile innerhalb des D-IVA/TEZ/VNZ-Arms und ein signifikanter Vorteil innerhalb des IVA/TEZ/ELX-Arms sowie ein numerischer Vorteil zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ zwischen den beiden Behandlungsgruppen, was den Trend für die Überlegenheit der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ anzeigt.

Studie VX20-121-103

Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-88: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) sowie subjektive Gesundheitseinschätzung und Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Körperbild	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 289	N = 284	N = 14	N = 15
Baseline				
n	282	280	12	12
MW (SD)	75,81 (23,65)	78,61 (21,40)	79,63 (23,61)	86,11 (17,81)
Woche 52				
n	277	265	11	13
MW (SD)	78,62 (21,08)	79,58 (21,84)	91,92 (15,78)	91,45 (11,25)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	270	261	9	10
MW (SD)	2,51 (17,07)	1,32 (16,47)	6,17 (20,12)	4,44 (13,04)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	270	268	10	12
LS MW (SE)	2,50 (0,79)	1,00 (0,80)	2,86 (5,60)	9,79 (5,11)
95%-KI des LS MW	(0,94; 4,05)	(-0,56; 2,57)	(-8,92; 14,65)	(-0,97; 20,54)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0017	0,2073	0,6156	0,0719
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-1,49 (-3,70; 0,72)		6,92 (-9,19; 23,04)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1848		0,3780	
Hedges' g (SE)	-0,11 (0,09)		0,38 (0,42)	
Hedges' 95%-KI	(-0,28; 0,05)		(-0,49; 1,24)	
Hedges' p-Wert	0,1849		0,3762	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ
Essstörungen	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 289	N = 284	N = 14	N = 15
Baseline				
n	282	280	12	12
MW (SD)	92,77 (14,46)	94,23 (11,95)	94,44 (14,79)	91,67 (15,08)
Woche 52				
n	277	265	11	13
MW (SD)	92,94 (14,93)	93,38 (13,50)	100,00 (0,00)	96,15 (9,99)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	270	261	9	10
MW (SD)	0,47 (13,29)	-1,04 (11,45)	0,00 (0,00)	-1,67 (14,59)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	270	268	10	12
LS MW (SE)	0,22 (0,59)	-1,17 (0,59)	-2,47 (3,19)	4,01 (2,91)
95%-KI des LS MW	(-0,93; 1,37)	(-2,33; -0,02)	(-9,35; 4,41)	(-2,26; 10,27)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,7116	0,0462	0,4533	0,1905
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-1,39 (-3,02; 0,24)		6,48 (-2,87; 15,82)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0943		0,1590	
Hedges' g (SE)	-0,14 (0,09)		0,62 (0,42)	
Hedges' 95%-KI	(-0,31; 0,02)		(-0,26; 1,50)	
Hedges' p-Wert	0,0946		0,1590	
Gefühlslage	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 289	N = 284	N = 14	N = 15
Baseline				
n	282	280	12	12
MW (SD)	81,81 (16,33)	81,75 (17,76)	82,22 (16,41)	79,44 (18,74)
Woche 52				
n	277	265	11	13
MW (SD)	81,69 (16,98)	81,90 (18,26)	84,85 (12,33)	81,54 (12,22)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	270	261	9	10
MW (SD)	-0,36 (14,00)	0,34 (14,62)	0,00 (15,99)	-2,00 (12,98)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	270	268	10	12
LS MW (SE)	0,25 (0,66)	-0,36 (0,66)	2,33 (4,57)	5,63 (4,14)
95%-KI des LS MW	(-1,06; 1,55)	(-1,67; 0,95)	(-7,42; 12,08)	(-3,21; 14,48)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,7106	0,5878	0,6175	0,1943
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-0,61 (-2,45; 1,24)		3,30 (-10,14; 16,74)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,5186		0,6082	
Hedges' g (SE)	-0,06 (0,09)		0,22 (0,41)	
Hedges' 95%-KI	(-0,22; 0,11)		(-0,64; 1,08)	
Hedges' p-Wert	0,5185		0,5993	
Subjektive Gesundheitseinschätzung	**Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene**		**Eltern-Version**	
	N = 275	N = 269	N = 14	N = 15
Baseline				
n	269	266	12	12
MW (SD)	71,46 (19,62)	72,79 (20,06)	79,63 (14,08)	75,93 (24,08)
Woche 52				
n	266	251	11	13
MW (SD)	73,98 (19,45)	73,40 (19,65)	86,87 (10,91)	81,20 (17,20)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	260	248	9	10
MW (SD)	2,39 (15,83)	0,47 (14,83)	2,47 (13,35)	-2,22 (20,82)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	259	254	10	12
LS MW (SE)	0,29 (0,79)	-0,58 (0,80)	1,58 (5,73)	3,41 (5,13)
95%-KI des LS MW	(-1,26; 1,84)	(-2,14; 0,99)	(-10,44; 13,60)	(-7,38; 14,20)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,7128	0,4688	0,7863	0,5146
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-0,87 (-3,07; 1,34)		1,83 (-14,59; 18,25)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4393		0,8173	
Hedges' g (SE)	-0,07 (0,09)		0,10 (0,41)	

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
Hedges' 95%-KI	(-0,24; 0,11)		(-0,76; 0,96)	
Hedges' p-Wert	0,4392		0,8137	
Körperliches Wohlbefinden	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 289	N = 284	N = 14	N = 15
Baseline				
n	282	280	12	12
MW (SD)	80,66 (20,30)	82,83 (18,60)	86,11 (14,36)	85,42 (20,98)
Woche 52				
n	277	265	11	13
MW (SD)	81,43 (20,38)	84,37 (18,25)	93,94 (8,81)	93,27 (12,21)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	270	261	9	10
MW (SD)	1,03 (16,44)	1,42 (12,43)	5,56 (12,50)	0,00 (7,08)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	270	268	10	12
LS MW (SE)	0,48 (0,73)	0,03 (0,73)	4,85 (4,58)	5,54 (4,17)
95%-KI des LS MW	(-0,95; 1,90)	(-1,40; 1,46)	(-4,79; 14,50)	(-3,24; 14,32)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,5125	0,9659	0,3043	0,2010
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-0,44 (-2,47; 1,58)		0,69 (-12,54; 13,92)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6659		0,9138	
Hedges' g (SE)	-0,04 (0,09)		0,05 (0,41)	
Hedges' 95%-KI	(-0,21; 0,13)		(-0,81; 0,91)	
Hedges' p-Wert	0,6658		0,9123	
Therapiebelastung	**Gepoolte Patienten-Version**		**Eltern-Version**	
	N = 289	N = 284	N = 14	N = 15
Baseline				
n	282	280	12	12
MW (SD)	70,33 (19,73)	71,67 (19,06)	61,11 (30,89)	65,74 (19,80)
Woche 52				
n	277	265	11	13
MW (SD)	73,49 (19,93)	75,93 (19,33)	64,65 (22,67)	69,23 (15,15)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	270	261	9	10

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/ VNZ**
MW (SD)	3,37 (16,58)	4,38 (15,26)	-3,70 (23,57)	3,33 (15,76)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	270	268	10	12
LS MW (SE)	2,13 (0,78)	2,58 (0,78)	-1,29 (4,92)	4,74 (4,50)
95%-KI des LS MW	(0,60; 3,65)	(1,05; 4,11)	(-11,68; 9,10)	(-4,77; 14,25)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0064	0,0010	0,7958	0,3073
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,45 (-1,71; 2,61)		6,03 (-8,21; 20,27)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6799		0,3840	
Hedges' g (SE)	0,04 (0,09)		0,37 (0,42)	
Hedges' 95%-KI	(-0,13; 0,20)		(-0,49; 1,24)	
Hedges' p-Wert	0,6797		0,3807	
Vitalität	**Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene**		**Eltern-Version**	
	N = 275	N = 269	N = 14	N = 15
Baseline				
n	269	266	12	12
MW (SD)	66,76 (19,04)	66,82 (18,90)	72,92 (18,04)	70,00 (17,17)
Woche 52				
n	266	251	11	13
MW (SD)	64,94 (19,94)	67,66 (18,44)	81,21 (14,55)	74,87 (15,67)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	260	248	9	10
MW (SD)	-1,47 (16,26)	0,54 (15,12)	7,22 (17,00)	2,00 (11,78)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	259	254	10	12
LS MW (SE)	-2,63 (0,81)	-1,12 (0,82)	8,01 (5,18)	1,92 (4,69)
95%-KI des LS MW	(-4,21; -1,04)	(-2,72; 0,49)	(-2,90; 18,92)	(-7,97; 11,81)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0012	0,1717	0,1401	0,6867
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	1,51 (-0,75; 3,77)		-6,08 (-21,14; 8,97)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1897		0,4059	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/ VNZ
Hedges' g (SE)	0,12 (0,09)		-0,36 (0,42)	
Hedges' 95%-KI	(-0,06; 0,29)		(-1,23; 0,51)	
Hedges' p-Wert	0,1898		0,3978	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Für die Eltern-Version wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.9.3 und 2.2.1.9.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-89: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) und soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
Rollenfunktion	**Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene**	
	N = 275	N = 269
Baseline		
n	269	266
MW (SD)	86,65 (15,63)	86,75 (16,40)
Woche 52		
n	266	250
MW (SD)	87,14 (17,10)	88,97 (14,04)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	260	247
MW (SD)	0,63 (15,08)	1,65 (13,31)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	259	254
LS MW (SE)	-0,04 (0,73)	0,54 (0,74)
95%-KI des LS MW	(-1,48; 1,39)	(-0,90; 1,99)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,9530	0,4610
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,59 (-1,45; 2,63)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,5719	
Hedges' g (SE)	0,05 (0,09)	
Hedges' 95%-KI	(-0,12; 0,22)	
Hedges' p-Wert	0,5718	
Soziale Einschränkungen	**Gepoolte Patienten-Version**	
	N = 289	N = 284
Baseline		
n	282	280
MW (SD)	72,51 (17,81)	75,03 (17,85)
Woche 52		
n	277	265
MW (SD)	76,49 (18,05)	79,58 (17,54)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	270	261
MW (SD)	4,08 (14,62)	4,29 (13,87)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	270	268
LS MW (SE)	2,11 (0,72)	2,42 (0,72)
95%-KI des LS MW	(0,70; 3,52)	(1,01; 3,84)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0035	0,0008
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,32 (-1,69; 2,32)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,7569	
Hedges' g (SE)	0,03 (0,09)	
Hedges' 95%-KI	(-0,14; 0,20)	
Hedges' p-Wert	0,7567	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt.

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.9.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

Tabelle 4-90: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
Schulaktivitäten	**Eltern-Version**	
	N = 14	N = 15
Baseline		
n	12	12
MW (SD)	79,17 (23,44)	81,94 (15,01)
Woche 52		
n	11	13
MW (SD)	77,78 (17,52)	79,49 (14,68)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	9	10
MW (SD)	-8,64 (18,96)	-5,00 (11,25)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)		
n	10	12
LS MW (SE)	-5,27 (4,52)	1,22 (4,04)
95%-KI des LS MW	(-15,19; 4,64)	(-7,66; 10,11)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,2673	0,7676
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	6,50 (-7,10; 20,10)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3166	
Hedges' g (SE)	0,44 (0,42)	
Hedges' 95%-KI	(-0,43; 1,31)	
Hedges' p-Wert	0,3019	
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.		

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt. Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.1.9.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

In Tabelle 4-88 bis Tabelle 4-90 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 52 Wochen gegenüber der Baseline in den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. In allen Domänen konnte die Punktzahl des CFQ-R einen Wert von 0 bis 100 Punkten annehmen, wobei ein hoher Wert einer hohen Lebensqualität entspricht.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie, waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline größtenteils bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Es gab in den Domänen Körperbild (Eltern-Version), Essstörungen (Eltern-Version), Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version), körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Therapiebelastung (Eltern-Version), Vitalität (Eltern-Version) (siehe Tabelle 4-88), Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) (siehe Tabelle 4-89) und Schulaktivitäten (Eltern-Version) (siehe Tabelle 4-90) keine statistisch signifikanten Veränderungen der Punktzahl des CFQ-R nach 52 Wochen gegenüber der Baseline innerhalb der Behandlungsgruppen und auch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

In der Domäne Körperbild des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 52 innerhalb der IVA/TEZ/ELX-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl um durchschnittlich 2,50 Punkte ([95%-KI] = [0,94; 4,05]; p = 0,0017), während es innerhalb der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe keine signifikante Verbesserung in der Domäne Körperbild im CFQ-R (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) gab (siehe Tabelle 4-88). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Domäne Körperbild.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Körperbild (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den

einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.3 und 2.2.1.9.4).

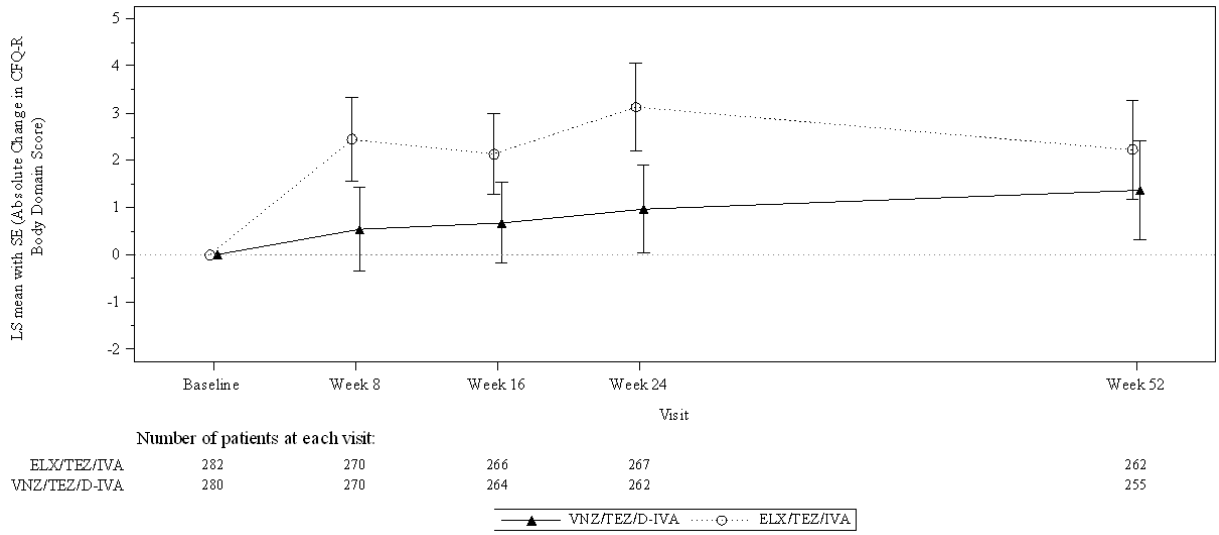


Abbildung 4-46: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

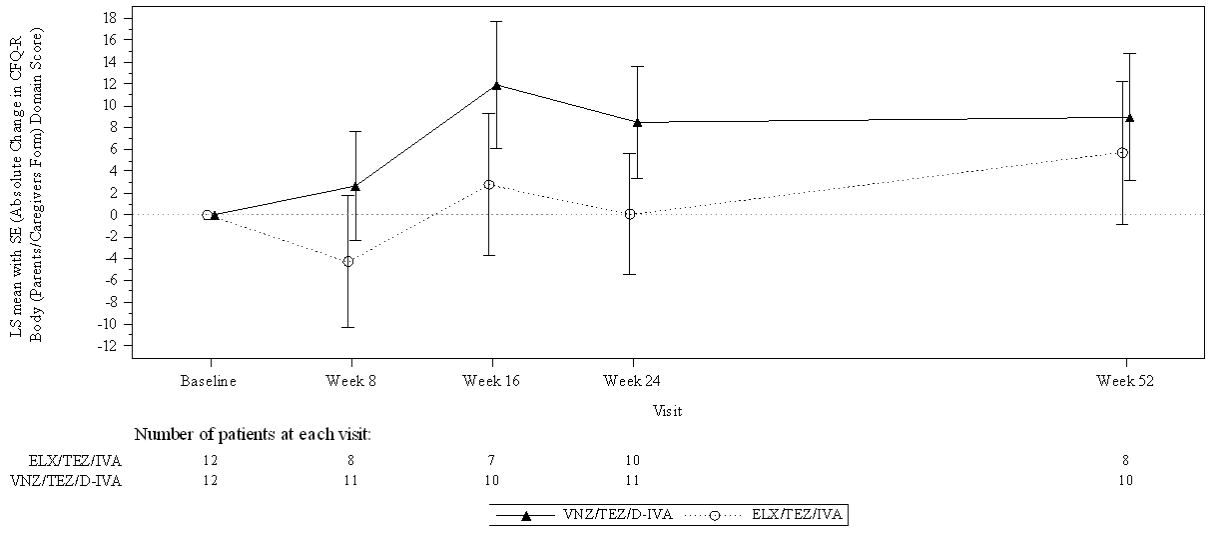


Abbildung 4-47: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

In der Domäne Essstörungen zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung innerhalb der Behandlungsgruppen bis Woche 52 (gepoolte Patienten-Version) unter der Behandlung mit

IVA/TEZ/ELX keine statistisch signifikante Veränderung der mittleren Punktzahl mit einem LS-Mittelwert von 0,22 ([95%-KI] = [-0,93; 1,37]; p = 0,7116). Unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gab es eine statistisch signifikante Verringerung der mittleren Punktzahl mit einem LS-Mittelwert von -1,17 Punkten ([95%-KI] = [-2,33; -0,02]; p = 0,0462). Die LS-Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug -1,39 Punkte ([95%-KI] = [-3,02; 0,24]) und zeigte somit einen numerischen Vorteil für IVA/TEZ/ELX in der gepoolten Patienten-Version der Domäne Essstörungen. Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Zudem ist dabei zu beachten, dass die mittleren Punktzahlen beider Behandlungsgruppen mit 91,67 bis 94,44 Punkten bereits zu Baseline nah am Maximalwert der Domäne Essstörungen von 100 Punkten lagen, was eine hohe Lebensqualität in dieser Domäne bereits zu Studienbeginn anzeigt und nur limitierten Raum für weitere Verbesserungen zulässt (siehe Tabelle 4-88).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Essstörungen (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.3 und 2.2.1.9.4).

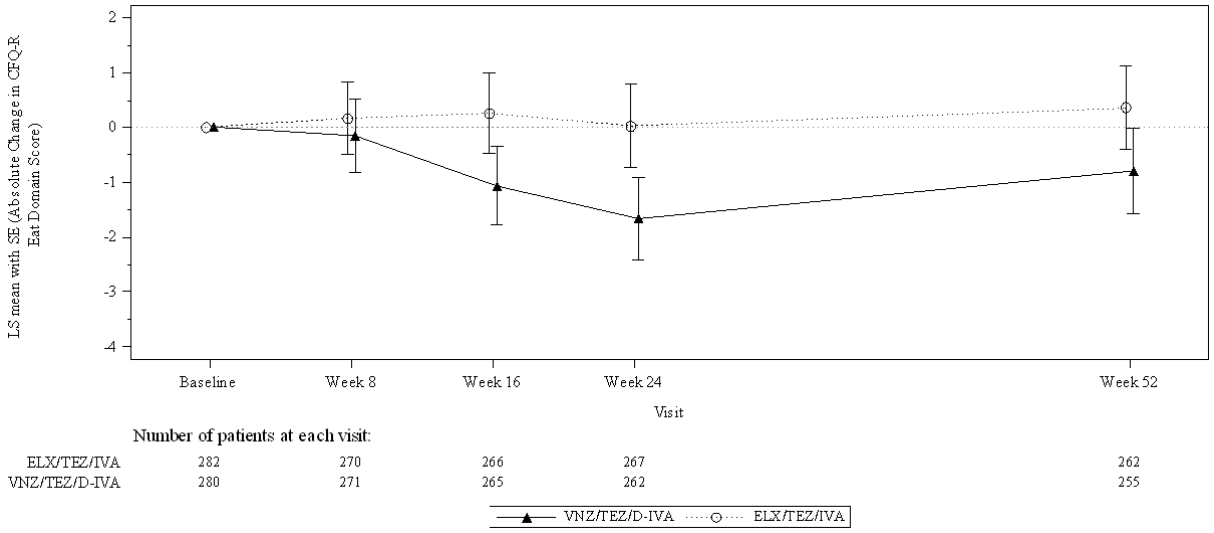


Abbildung 4-48: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

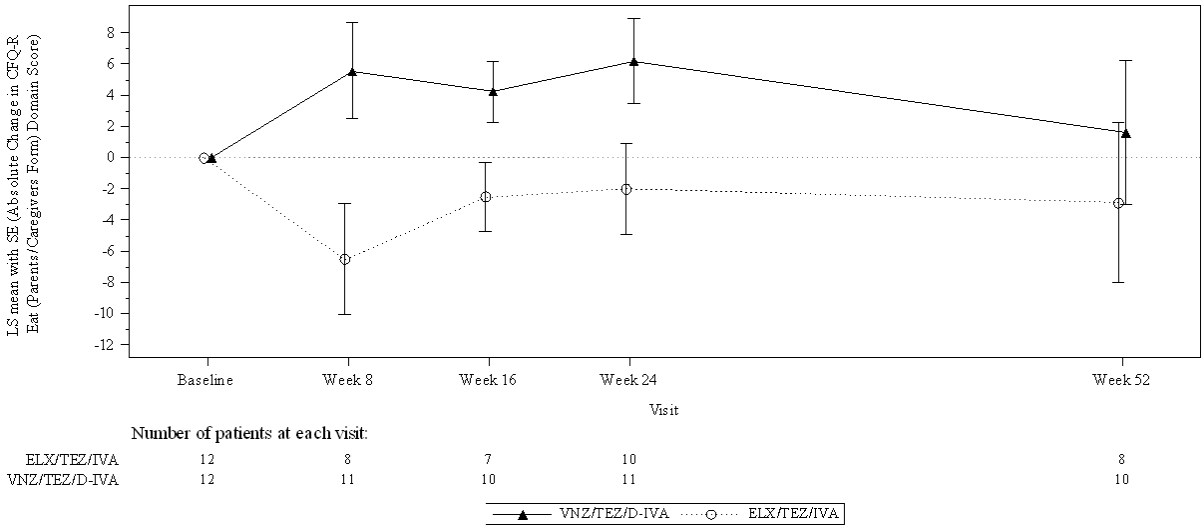


Abbildung 4-49: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

In der Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version) zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 52 einen statistisch signifikanten Anstieg der mittleren Punktzahl um 2,13 Punkte ([95%-KI] = [0,60; 3,65]; p = 0,0064) innerhalb der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und einen statistisch signifikanten Anstieg um durchschnittlich 2,58 Punkte ([95%-KI] = [1,05; 4,11]; p = 0,0010) innerhalb der Behandlungsgruppe D-IVA/TEZ/VNZ (siehe Tabelle 4-88). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.3 und 2.2.1.9.4).

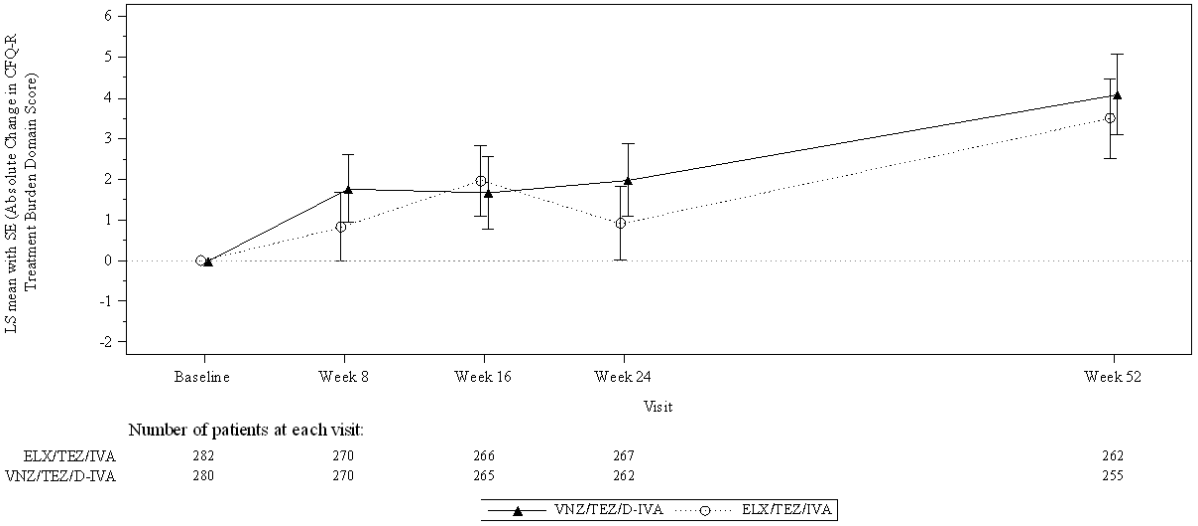


Abbildung 4-50: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

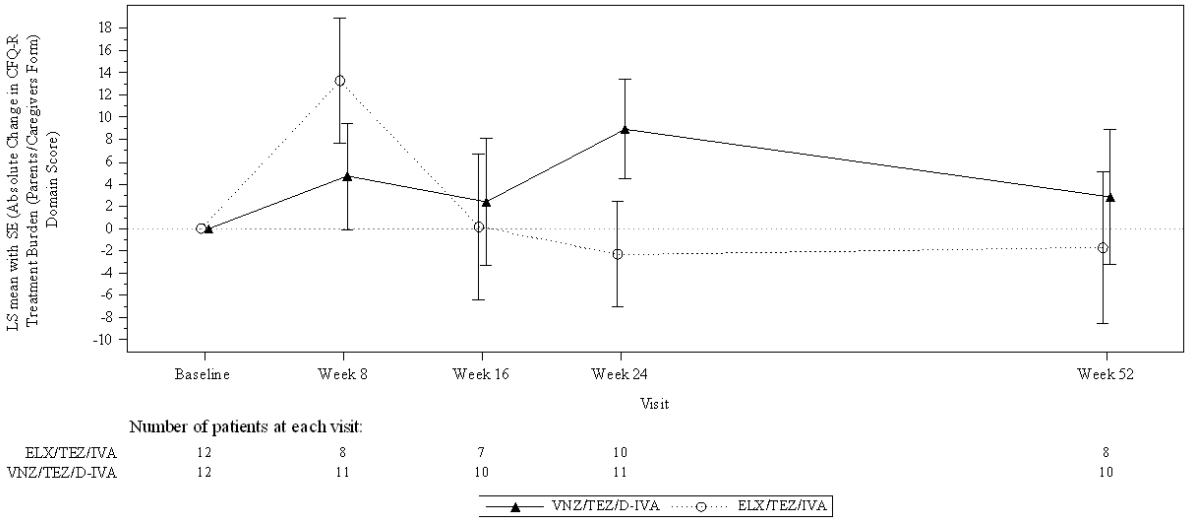


Abbildung 4-51: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

In der Domäne Vitalität zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung innerhalb der Behandlungsgruppen bis Woche 52 (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX eine statistisch signifikante Verringerung der mittleren Punktzahl um durchschnittlich -2,63 Punkte ([95%-KI] = [-4,21; -1,04]; p = 0,0012). Innerhalb der Behandlungsgruppe D-IVA/TEZ/VNZ gab es keine statistisch signifikanten

Veränderungen der mittleren Punktzahl des CFQ-R nach 52 Wochen gegenüber der Baseline. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-88).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.3.1 und 2.2.1.9.4).

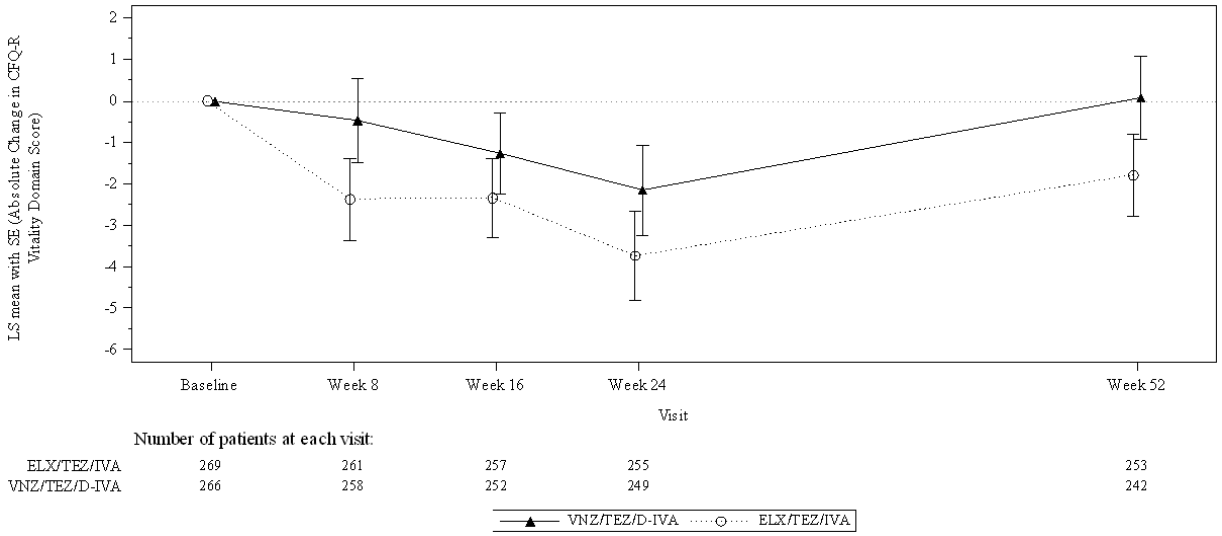


Abbildung 4-52: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

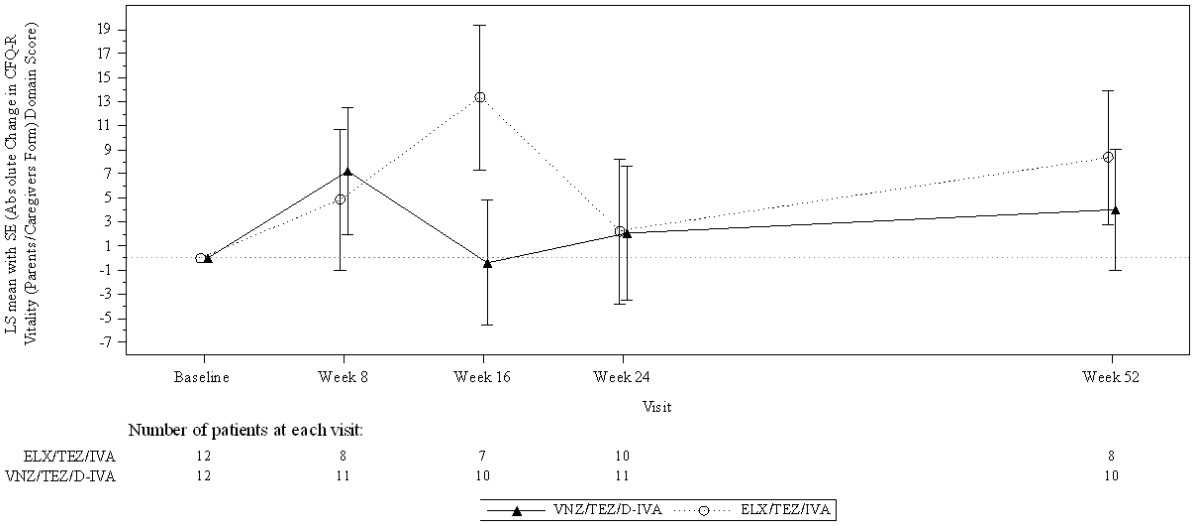


Abbildung 4-53: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

In der Domäne soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 52 einen statistisch signifikanten Anstieg der mittleren Punktzahl um 2,11 Punkte ([95%-KI] = [0,70; 3,52]; p = 0,0035) innerhalb der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und einen statistisch signifikanten Anstieg um durchschnittlich 2,42 Punkte ([95%-KI] = [1,01; 3,84]; p = 0,0008) innerhalb der Behandlungsgruppe D-IVA/TEZ/VNZ (siehe Tabelle 4-89). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.3).

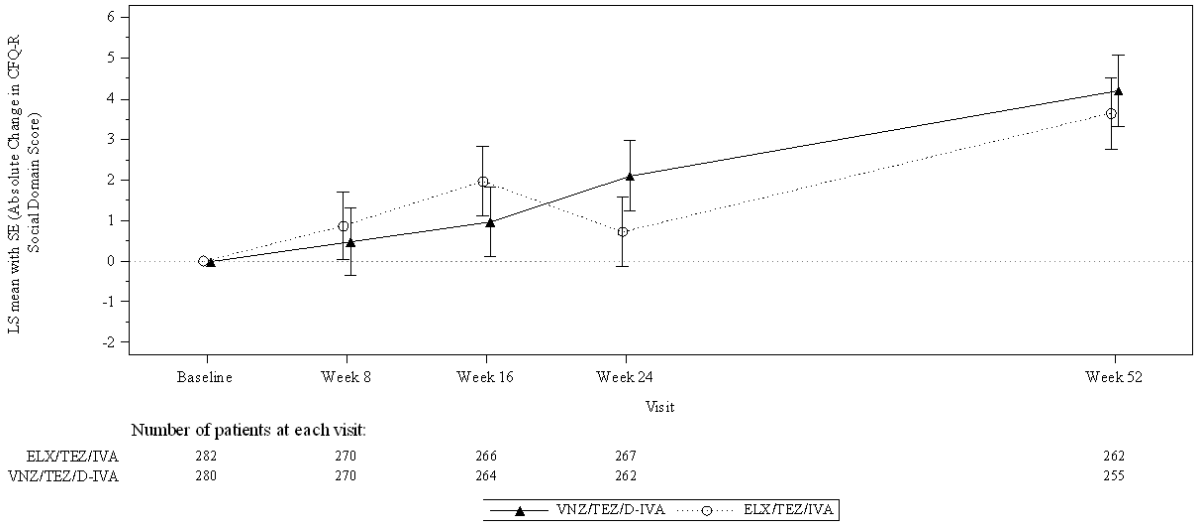


Abbildung 4-54: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1.9.3, 2.2.1.9.3.1 und 2.2.1.9.4) für die Domänen Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version), Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Rollenfunktion (gepoolte Patienten-Version) und Schulaktivitäten (Eltern-Version).

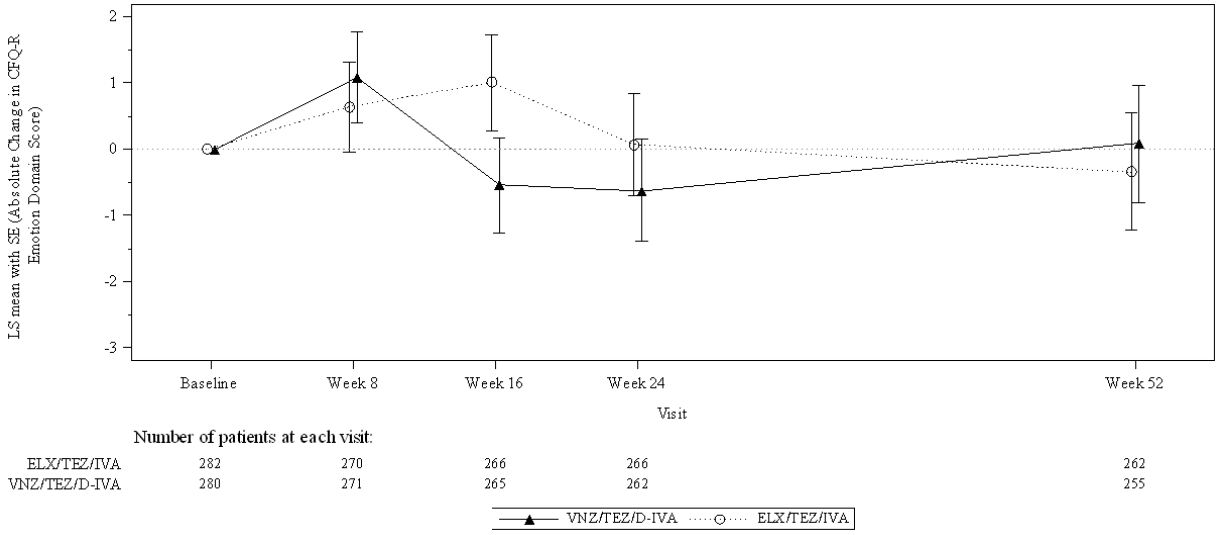


Abbildung 4-55: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

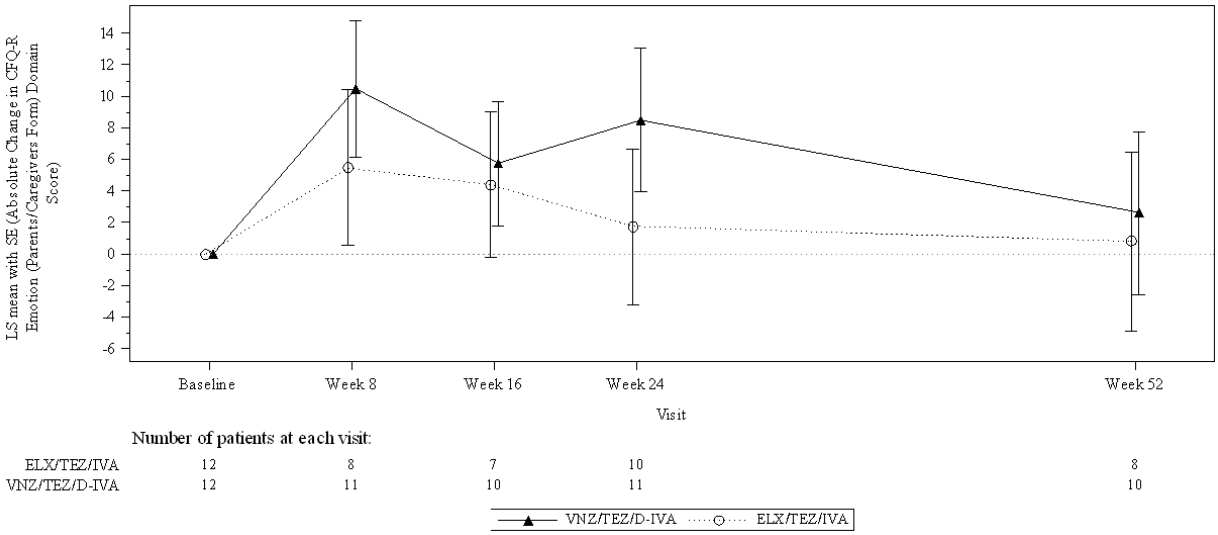


Abbildung 4-56: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

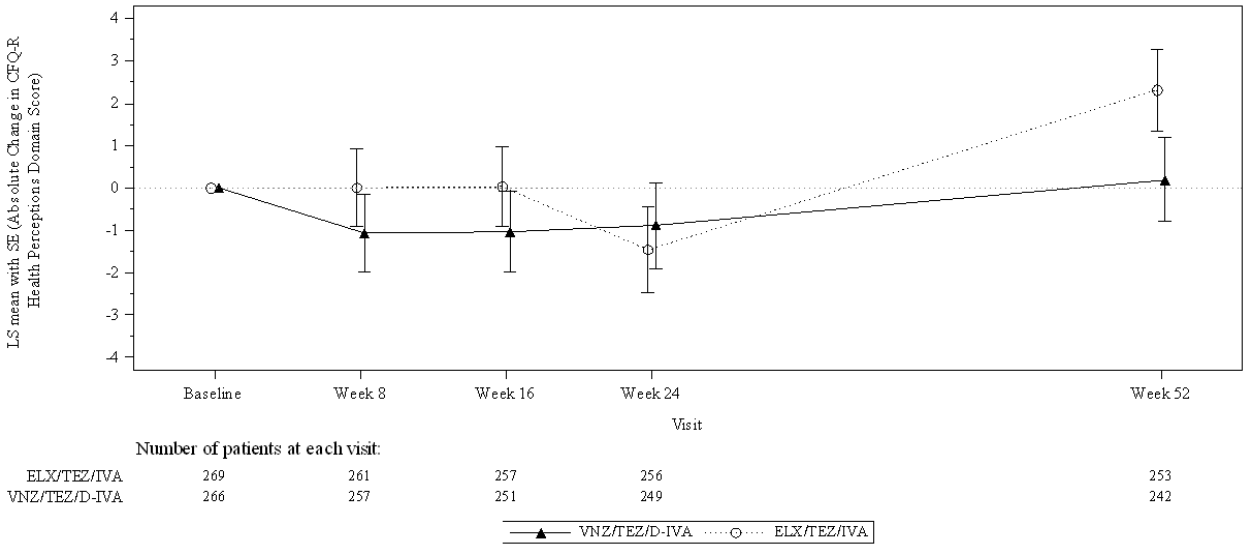


Abbildung 4-57: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

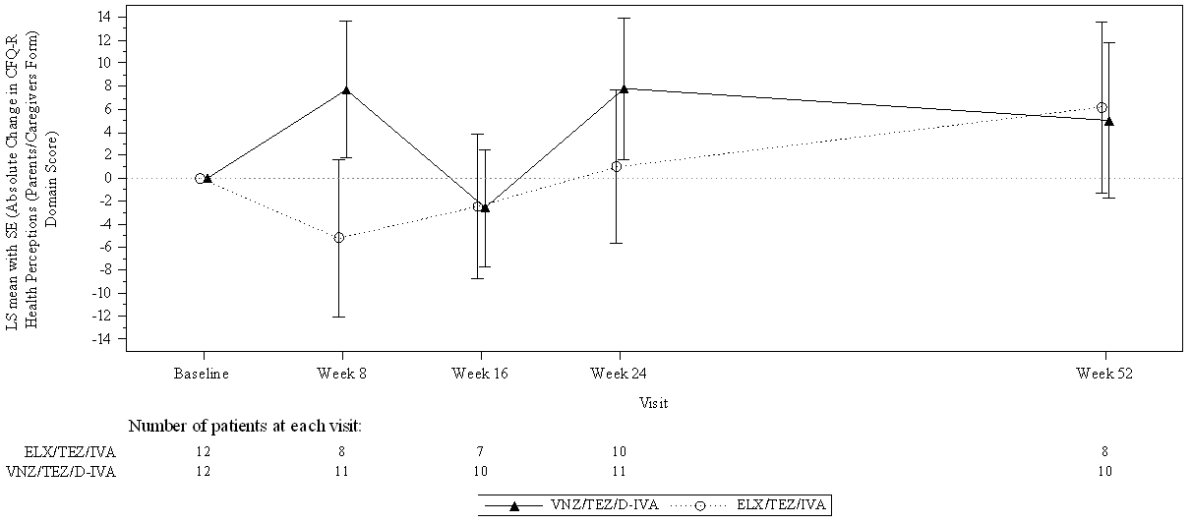


Abbildung 4-58: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

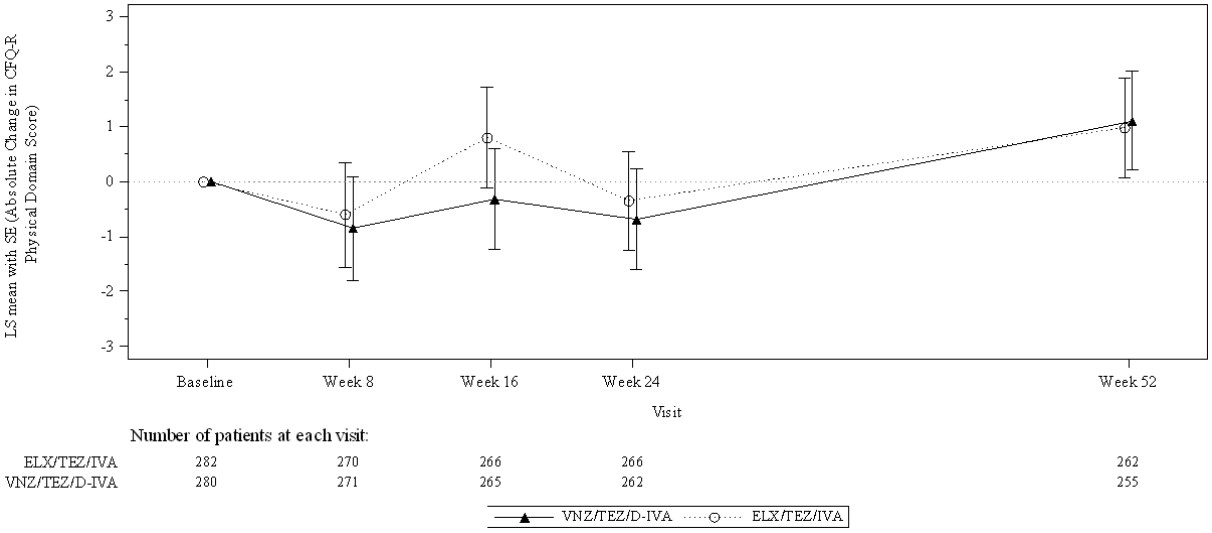


Abbildung 4-59: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

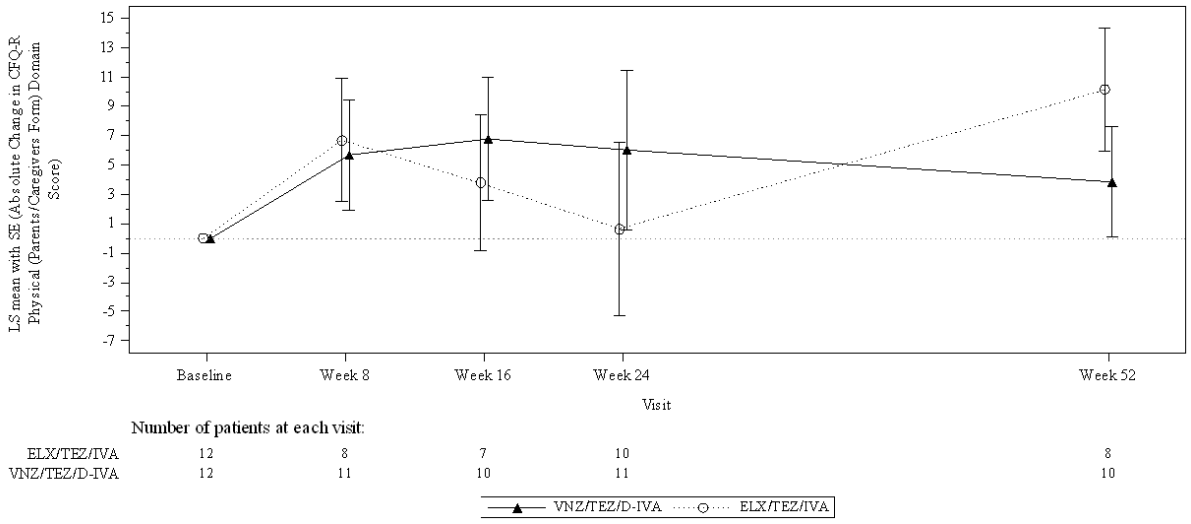


Abbildung 4-60: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

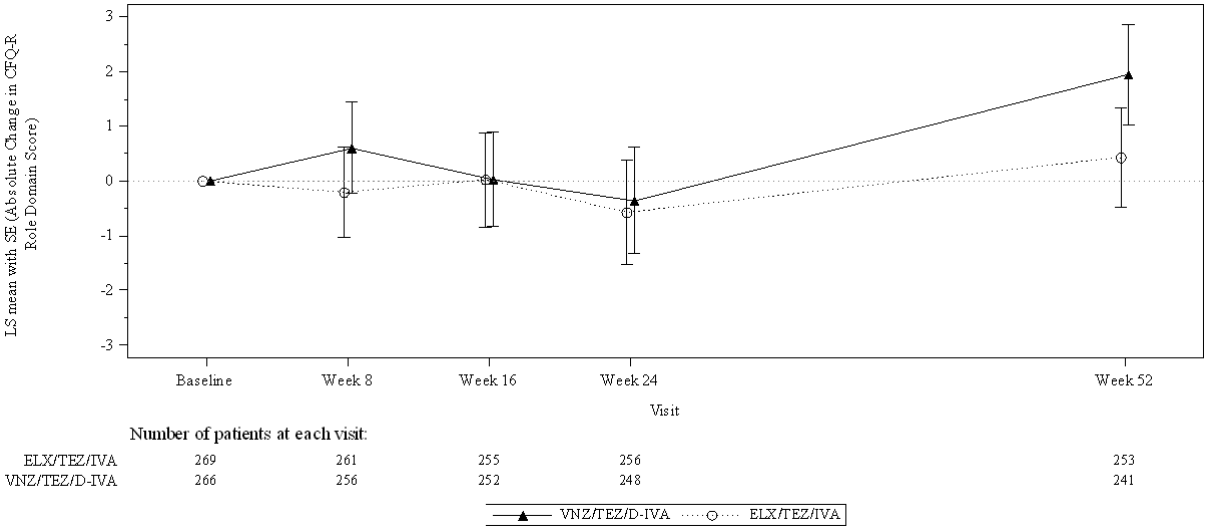


Abbildung 4-61: Absolute Veränderung der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

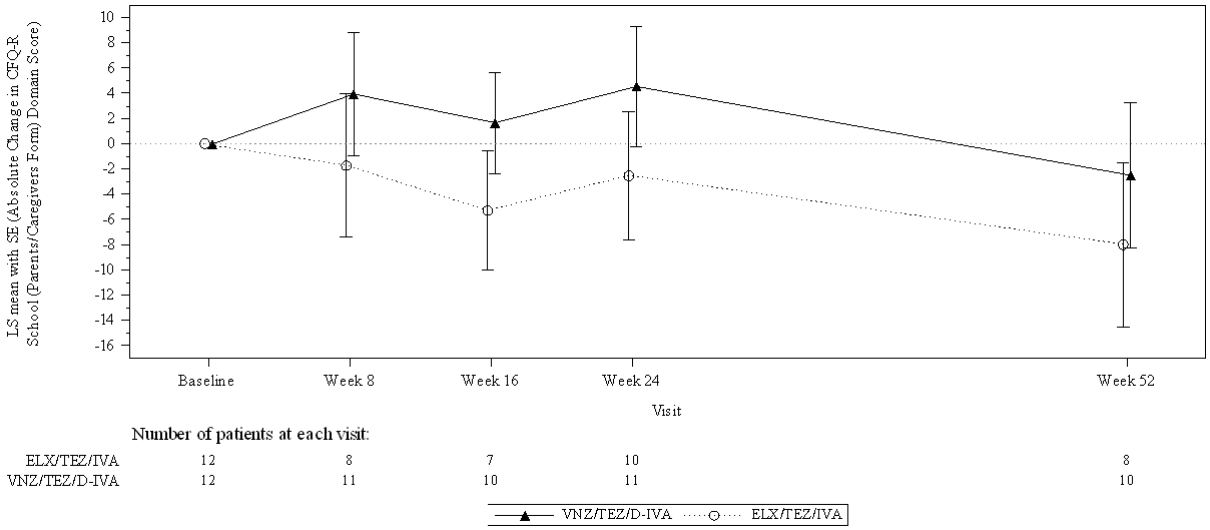


Abbildung 4-62: Absolute Veränderung der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)
Quelle: Abbildung 2.2.1.9.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie lag die mittlere Punktzahl in allen Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R bereits zu Baseline nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne von 100 Punkten, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn

anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Dennoch konnte durch die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und D-IVA/TEZ/VNZ bis Woche 52 eine weitere statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahlen des CFQ-R in mehreren Domänen erzielt werden. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der mittleren Punktzahl des CFQ-R in den Domänen Körperbild (gepoolte Patienten-Version), Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version), soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) und zu einer statistisch signifikanten Verringerung der mittleren Punktzahl des CFQ-R in der Domäne Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene). Durch die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl des CFQ-R in den Domänen Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version) und soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) bis Woche 52 erzielt werden, was eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität in diesen beiden Domänen anzeigt. In der Domäne Essstörungen (gepoolte Patienten-Version) führte die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ zu einer statistisch signifikanten Verringerung der mittleren Punktzahl des CFQ-R. Des Weiteren zeigte die LS-Mittelwertdifferenz in dieser Domäne einen numerischen Vorteil für IVA/TEZ/ELX in der gepoolten Patienten-Version an. Dabei ist zu beachten, dass die mittleren Punktzahlen beider Behandlungsgruppen bereits zu Baseline nah am Maximalwert der Domäne lagen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	Der TSQM ist ein standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation.

Studie	Operationalisierung
	Alle Patientinnen und Patienten wurden angewiesen, den TSQM-Fragebogen im Rahmen der Visite zu Tag -28 auf der Grundlage ihrer Erfahrungen mit ihrem aktuellen Medikationsschema bezogen auf die vergangenen 2 bis 3 Wochen auszufüllen. Nur Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung <18 Jahre alt waren, füllten den TSQM bei nachfolgenden Visiten zu Tag 1 und Woche 52 (±5 Tage) aus. Es wurden keine weiteren Daten im Studienverlauf erhoben. Auch Studienteilnehmende, die das Studienmedikament vorzeitig absetzten oder die Einnahme des Studienmedikaments unterbrachen, füllten den TSQM aus und stützten sich dabei auf ihre Erfahrungen mit dem Studienmedikament, wenn sie es in den letzten 2 bis 3 Wochen einnahmen. Wenn das Studienmedikament in diesem Zeitraum nicht eingenommen wurde, sollten die Antworten auf ihren Erfahrungen mit ihrem aktuellen Medikationsschema basieren. Der TSQM konnte bis zu 5 Tage vor der Visite und musste spätestens vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Mittels des TSQM wurde die Patientenzufriedenheit anhand von insgesamt 14 Fragen in vier Domänen erfasst: • Wirksamkeit (Fragen 1, 2, 3), • Nebenwirkungen (Fragen 4, 5, 6, 7, 8), • Anwenderfreundlichkeit (Fragen 9, 10, 11), • Gesamtzufriedenheit (Fragen 12, 13, 14). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer höheren Patientenzufriedenheit. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl zwischen Baseline und Woche 52 erfolgte mittels der MMRM-Methode mit Behandlung als festem Effekt im Modell sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse wurden nur die Daten von Woche 52 in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung zu Woche 52 wurde in beiden Studienarmen anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt wurde anhand der LS-Mittelwertdifferenz sowie des hieraus berechneten unverzerrten Schätzers Hedges‘ g quantifiziert. Das Hedges’ g ist das Produkt aus standardisierter Mittelwertdifferenz (SMD) und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Die SMD ist der Quotient aus LS-Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung. Ergänzend wurden pro Studienarm die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 52, sowie die Änderungen zwischen Baseline und Woche 52 deskriptiv dargestellt. Die Baseline wurde definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes in der Behandlungsphase der Studie. Die Analysen beruhen auf dem Full Analysis Set für Patienten zwischen ≥12 und <18 Jahren.
VX20-121-103	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102 erhoben und operationalisiert. Der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) wird dabei als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität anhand der Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) wurde vom Patienten selbst erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen des TSQM sind für die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 in Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94 dargestellt.

Tabelle 4-93: Rücklaufquote für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)
Domäne: Wirksamkeit				
IVA/TEZ/ELX	31	31 (100,00)	28 (90,32)	28 (90,32)
D-IVA/TEZ/VNZ	26	25 (96,15)	24 (92,31)	23 (88,46)
Domäne: Nebenwirkungen				
IVA/TEZ/ELX	31	31 (100,00)	28 (90,32)	28 (90,32)
D-IVA/TEZ/VNZ	26	24 (92,31)	24 (92,31)	22 (84,62)
Domäne: Anwenderfreundlichkeit				
IVA/TEZ/ELX	31	31 (100,00)	28 (90,32)	28 (90,32)
D-IVA/TEZ/VNZ	26	25 (96,15)	24 (92,31)	23 (88,46)
Domäne: Gesamtzufriedenheit				
IVA/TEZ/ELX	31	31 (100,00)	28 (90,32)	28 (90,32)
D-IVA/TEZ/VNZ	26	25 (96,15)	24 (92,31)	23 (88,46)

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.12.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-94: Rücklaufquote für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	N	Baseline n (%)	Woche 52 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 52 n (%)
Domäne: Wirksamkeit				
IVA/TEZ/ELX	38	35 (92,11)	35 (92,11)	33 (86,84)
D-IVA/TEZ/VNZ	41	38 (92,68)	39 (95,12)	36 (87,80)
Domäne: Nebenwirkungen				
IVA/TEZ/ELX	38	35 (92,11)	35 (92,11)	33 (86,84)
D-IVA/TEZ/VNZ	41	38 (92,68)	39 (95,12)	36 (87,80)

Domäne: Anwenderfreundlichkeit				
IVA/TEZ/ELX	38	35 (92,11)	35 (92,11)	33 (86,84)
D-IVA/TEZ/VNZ	41	37 (90,24)	39 (95,12)	35 (85,37)
Domäne: Gesamtzufriedenheit				
IVA/TEZ/ELX	38	35 (92,11)	35 (92,11)	33 (86,84)
D-IVA/TEZ/VNZ	41	38 (92,68)	39 (95,12)	36 (87,80)

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 52 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für „absolute Veränderung zu Woche 52“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.1.12.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 31	N = 26
Domäne: Wirksamkeit		
Baseline		
n	31	25
MW (SD)	80,65 (14,62)	79,56 (27,72)
Woche 52		
n	28	24
MW (SD)	82,94 (16,63)	84,95 (15,50)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	28	23
MW (SD)	2,18 (19,85)	7,00 (29,17)

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 31	N = 26
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	28	22
LS MW (SE)	2,13 (4,78)	7,39 (5,40)
95%-KI des LS MW	(-7,49; 11,75)	(-3.47; 18.25)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,6575	0,1776
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	5,25 (-9,29; 19,80)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4709	
Hendges' g (SE)	0,20 (0,28)	
Hedges' 95%-KI	(-0,36; 0,77)	
Hedges' p-Wert	0,4708	
Domäne: Nebenwirkungen		
Baseline		
n	31	24
MW (SD)	96,17 (13,28)	98,70 (4,11)
Woche 52		
n	28	24
MW (SD)	96,88 (8,59)	95,31 (13,19)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	28	22
MW (SD)	-0,67 (9,82)	-2,56 (10,50)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	28	21
LS MW (SE)	-0,83 (1,92)	-2,47 (2,22)
95%-KI des LS MW	(-4,70; 3,04)	(-6,93; 2,00)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,6676	0,2725
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) (95%-KI)	-1,64 (-7,56; 4,29)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,5813	
Hendges' g (SE)	-0,16 (0,28)	
Hedges' 95%-KI	(-0,73; 0,41)	
Hedges' p-Wert	0,5804	
Domäne: Anwenderfreundlichkeit		

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 31	N = 26
Baseline		
n	31	25
MW (SD)	78,67 (14,78)	83,11 (15,51)
Woche 52		
n	28	24
MW (SD)	82,34 (21,91)	86,11 (12,90)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	28	23
MW (SD)	3,57 (18,16)	3,38 (15,14)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	28	22
LS MW (SE)	3,39 (3,23)	3,77 (3,65)
95%-KI des LS MW	(-3,12; 9,90)	(-3,58; 11,11)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,2998	0,3077
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) (95%-KI)	0,37 (-9,47; 10,21)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,9393	
Hendges' g (SE)	0,02 (0,28)	
Hedges' 95%-KI	(-0,54; 0,59)	
Hedges' p-Wert	0,9391	
Domäne: Gesamtzufriedenheit		
Baseline		
n	31	25
MW (SD)	81,80 (15,95)	86,57 (14,91)
Woche 52		
n	28	24
MW (SD)	87,24 (15,84)	86,90 (14,69)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	28	23
MW (SD)	5,36 (13,56)	1,24 (17,58)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	28	22
LS MW (SE)	5,58 (2,90)	1,02 (3,27)
95%-KI des LS MW	(-0,26; 11,41)	(-5,57; 7,61)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 31	N = 26
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0607	0,7564
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) (95%-KI)	-4,55 (-13,38; 4,27)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3044	
Hendges' g (SE)	-0,29 (0,28)	
Hedges' 95%-KI	(-0,86; 0,27)	
Hedges' p-Wert	0,3055	

N ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten im FAS, die zum Zeitpunkt der Einwilligung <18 Jahre alt waren.

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet ausschließlich Daten von Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung als fester Effekt sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.12.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Die Tabelle 4-95 zeigt die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM zwischen Baseline und Woche 52 für die Domänen Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit, wobei die Punktzahl in jeder Domäne Werte von 0 bis 100 annehmen konnte und eine höhere Punktzahl einer höheren Patientenzufriedenheit entspricht.

Zu Baseline lag die mittlere Punktzahl in der Domäne Wirksamkeit bei den Studienteilnehmenden, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, bei 80,65 Punkten und bei den Studienteilnehmenden, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden, bei 79,56 Punkten. In der Domäne Nebenwirkungen lag die mittlere Punktzahl zu Baseline in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bei 96,17 Punkten und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bei 98,70 Punkten. Die mittleren TSQM-Werte der Domäne Anwenderfreundlichkeit betrugen zu Baseline 78,67 Punkte bzw. 83,11 Punkte in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bzw. der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. In der Domäne Gesamtzufriedenheit lag die mittlere Punktzahl zu Baseline in der Behandlungsgruppe IVA/TEZ/ELX bei 81,80 Punkten und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bei 86,57 Punkten.

Die Analyse der absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM ergab keine relevanten Veränderungen innerhalb der beiden Behandlungsgruppen sowie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

D-IVA/TEZ/VNZ und der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. Dabei ist zu beachten, dass die mittleren TSQM-Punktzahlen beider Behandlungsgruppen und damit die Zufriedenheit mit der Medikation bereits zu Baseline nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne lagen. Vor diesem Hintergrund und dem limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf, stellt dies ein erwartbares Ergebnis dar.

Studie VX20-121-103

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 38	N = 41
Wirksamkeit		
Baseline		
n	35	38
MW (SD)	81,27 (17,31)	79,24 (17,70)
Woche 52		
n	35	39
MW (SD)	87,46 (15,85)	82,34 (19,41)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	33	36
MW (SD)	5,39 (21,22)	3,09 (19,76)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	31	36
LS MW (SE)	5,08 (3,85)	3,19 (3,57)
95%-KI des LS MW	(-2,63; 12,79)	(-3,96; 10,33)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,1924	0,3757
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) (95%-KI)	-1,89 (-12,50; 8,71)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,7223	
Hedges' g (SE)	-0,09 (0,24)	
Hedges' 95%-KI	(-0,57; 0,40)	
Hedges' p-Wert	0,7198	
Nebenwirkungen		
Baseline		
n	35	38
MW (SD)	100,00 (0,00)	95,23 (12,11)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 38	N = 41
Woche 52		
n	35	39
MW (SD)	94,29 (14,88)	96,47 (13,05)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	33	36
MW (SD)	-6,06 (15,27)	0,35 (12,50)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	31	36
LS MW (SE)	-6,07 (2,62)	0,02 (2,43)
95%-KI des LS MW	(-11,31; -0,84)	(-4,83; 4,88)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0238	0,9926
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) (95%-KI)	6,10 (-1,11; 13,31)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0959	
Hedges' g (SE)	0,41 (0,24)	
Hedges' 95%-KI	(-0,08; 0,90)	
Hedges' p-Wert	0,0959	
Anwenderfreundlichkeit		
Baseline		
n	35	37
MW (SD)	82,22 (15,41)	83,03 (16,19)
Woche 52		
n	35	39
MW (SD)	85,56 (14,52)	85,04 (13,01)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	33	35
MW (SD)	2,53 (15,60)	-0,16 (16,36)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	31	35
LS MW (SE)	2,10 (3,02)	0,04 (2,83)
95%-KI des LS MW	(-3,93; 8,14)	(-5,63; 5,72)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,4886	0,9878
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) (95%-KI)	-2,06 (-10,41; 6,30)	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 38	N = 41
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,624	
Hedges' g (SE)	-0,12 (0,24)	
Hedges' 95%-KI	(-0,61; 0,37)	
Hedges' p-Wert	0,6211	
Gesamtzufriedenheit		
Baseline		
n	35	38
MW (SD)	86,33 (12,66)	86,02 (15,01)
Woche 52		
n	35	39
MW (SD)	89,80 (16,19)	88,64 (12,77)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52		
n	33	36
MW (SD)	3,25 (18,99)	1,67 (16,56)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)		
n	31	36
LS MW (SE)	2,83 (3,07)	2,20 (2,84)
95%-KI des LS MW	(-3,31; 8,97)	(-3,48; 7,89)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,3597	0,4412
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) (95%-KI)	-0,63 (-9,08; 7,82)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,8823	
Hedges' g (SE)	-0,04 (0,24)	
Hedges' 95%-KI	(-0,52; 0,45)	
Hedges' p-Wert	0,8812	

N ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten im FAS, die zum Zeitpunkt der Einwilligung <18 Jahre und ≥12 Jahre alt waren.

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes in der Behandlungsphase der Studie

Das MMRM-Modell beinhaltet ausschließlich Daten von Woche 52 und Baseline. In das Modell gehen die Behandlung als fester Effekt, Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) sowie FEV1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 38	N = 41
Quelle: Tabelle 2.2.1.12.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)		

Die Tabelle 4-96 zeigt die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM zwischen Baseline und Woche 52 für die Domänen Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit, wobei die Punktzahl in jeder Domäne Werte von 0 bis 100 annehmen konnte und eine höhere Punktzahl einer höheren Patientenzufriedenheit entspricht.

Zu Baseline lag die mittlere Punktzahl in der Domäne Wirksamkeit bei den Studienteilnehmenden, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, bei 81,27 Punkten und bei den Studienteilnehmenden, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden, bei 79,24 Punkten. In der Domäne Nebenwirkungen lag die mittlere Punktzahl zu Baseline in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bei 100 Punkten und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe bei 95,23 Punkten. Die mittleren TSQM-Werte der Domäne Anwenderfreundlichkeit betrugen zu Baseline 82,22 Punkte bzw. 83,03 Punkte in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe bzw. der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. In der Domäne Gesamtzufriedenheit lag die mittlere Punktzahl zu Baseline in der Behandlungsgruppe IVA/TEZ/ELX bei 86,33 Punkten und in der D-IVA/TEZ/VNZ Behandlungsgruppe bei 86,02 Punkten.

Die Analyse der absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM ergab keine relevanten Veränderungen innerhalb der beiden Behandlungsgruppen sowie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ und der zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX. Dabei ist zu beachten, dass die mittleren TSQM-Punktzahlen beider Behandlungsgruppen und damit die Zufriedenheit mit der Medikation bereits zu Baseline nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne lagen. Vor diesem Hintergrund und dem limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf, stellt dies ein erwartbares Ergebnis dar.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	**Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten** Es wurden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet: • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das nicht zum Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose zählt und bis Woche 52 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat. Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustands während der Studie, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 26.1 zusammengefasst. Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, das von einem dieser Ereignisse gefolgt wurde: • Tod, • unmittelbar lebensbedrohliche Situation, • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts, • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität, • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler, • klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern). Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung der Prüfärztin oder des Prüfarztes unter Berücksichtigung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Kriterien, Version 5.0). Bei der Beurteilung des Schweregrads eines UE bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde von der Prüfärztin oder vom Prüfarzt berücksichtigt, dass die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen können. Der Schweregrad eines UE, das durch einen Terminus

Studie	Operationalisierung
	beschrieben wird, der nicht in den CTCAE enthalten ist, wurde nach den folgenden Definitionen bestimmt: Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3 (schwer), Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich), Grad 5 (Tod). Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set. Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.
VX20-121-103	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102 erhoben und operationalisiert.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde

randomisierte Studien von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE		
n (%)	191 (94,55)	183 (93,37)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,9874 (0,9394; 1,0379)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6195	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,8107 (0,3542; 1,8558)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6195	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0119 (-0,0587; 0,0350)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6193	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE		
n (%)	22 (10,89)	21 (10,71)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,9838 (0,5593; 1,7304)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,9547	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,9818 (0,5213; 1,8492)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs.	0,9547	

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit		
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0018 (-0,0628; 0,0592)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,9547	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5)		
Grad 1 (mild), n (%)	75 (37,13)	77 (39,29)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,0581 (0,8241; 1,3586)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6579	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,0957 (0,7311; 1,6420)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6579	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0216 (-0,0739; 0,1170)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6579	
Grad 2 (moderat), n (%)	102 (50,50)	88 (44,90)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,8892 (0,7232; 1,0932)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2651	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,7988 (0,5387; 1,1847)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2640	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0560 (-0,1540; 0,0420)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2629	
Grad 3 (schwer), n (%)	14 (6,93)	18 (9,18)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,3251 (0,6779; 2,5901)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4104	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,3579 (0,6558; 2,8119)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4100	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0225 (-0,0310; 0,0760)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4091	
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich), n (%)	0	0
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	NA	

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0000 (-; -)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Grad 5 (Tod), n (%)	0	0
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0000 (-; -)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)		
n (%)	14 (6,93)	18 (9,18)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,3251 (0,6779; 2,5901)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4104	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,3579 (0,6558; 2,8119)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4100	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0225 (-0,0310; 0,0760)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4091	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
n (%)	9 (4,46)	4 (2,04)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,4580 (0,1434; 1,4630)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1876	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,4468 (0,1353; 1,4753)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1862	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0241 (-0,0588; 0,0105)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs.	0,1721	

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit		
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle. NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.3.1.1, Tabelle 1.3.1.2, Tabelle 1.3.1.3 und Tabelle 1.3.1.4 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102 (204)		

Tabelle 4-99 ist eine Übersicht der Gesamtraten der UE, die während der Behandlung bis Woche 52 auftraten, dargestellt. Insgesamt erlitten 191 von 202 Patientinnen und Patienten (94,55%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 183 von 196 Patientinnen und Patienten (93,37%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe unerwünschte Ereignisse (UE). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR lag bei 0,9874 (95%-KI = [0,9394; 1,0379]; p = 0,6195)

Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) betrug 22 von 202 Patientinnen und Patienten (10,89%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 21 von 196 Patientinnen und Patienten (10,71%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR betrug 0,9838 (95%-KI = [0,5593; 1,7304]; p = 0,9547). Dabei litten die Patientinnen und Patienten in der IVA/TEZ/ELX Gruppe an SUE der PT Appendizitis (n = 1), COVID-19 (n = 3), Meningitis aseptisch (n = 1), Distales intestinales Obstruktionssyndrom (n = 1), Obstipation (n = 2), Dysphagie (n = 1), Pankreatitis (n = 1), Subileus (n = 1), Epilepsie (n = 1), Serotoninsyndrom (n = 1), Suizidgedanken (n = 1), Gestörtes Benehmen (n = 1), Depression suizidal (n = 1), Angst und depressive Störung, gemischt (n = 1), Hämoptoe (n = 2), Nasenpolypen (n = 1), Cholezystitis (n = 1), Cholelithiasis (n = 1), Alaninaminotransferase erhöht (n = 2), Aspartataminotransferase erhöht (n = 1), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (n = 1), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (n = 1), Lungenfunktion erniedrigt (n = 1), Koronararterienspasmus (n = 1), Alkoholvergiftung (n = 1) und Postoperativer Ileus (n = 1). Die Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe litten an SUE der PT Grippe (n = 3), Pneumonie (n = 2), Appendizitis (n = 1), COVID-19 (n = 1), Zellulitis (n = 1), Divertikulitis (n = 1), Harnwegsinfektion (n = 1), Virale Myokarditis (n = 1), Distales intestinales Obstruktionssyndrom (n = 1), Mechanischer Ileus (n = 1), Dünndarmobstruktion (n = 1), Synkope (n = 2), Kopfschmerzen (n = 1), Suizidgedanken (n = 2), Depression (n = 1), Hämoptoe (n = 2), Zerebrovaskuläre arteriovenöse Fehlbildung (n = 1), Cholestase (n = 1), Überempfindlichkeit (n = 1), Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (n = 1), Hyperphosphatasämie (n = 1) und Adenokarzinom (n = 1).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5) war in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe wie folgt: Grad 1 (mild) bei 75 von 202 Patientinnen und Patienten (37,13%), Grad 2 (moderat) bei 102 von 202 Patientinnen und Patienten (50,50%), Grad 3 bei (schwer) 14 von 202 Patientinnen und Patienten (6,93%) und Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich) und Grad 5 (Tod) bei 0% der Patientinnen und Patienten. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe waren die Zahlen wie folgt: Grad 1 (mild) bei 77 von 196 Patientinnen und Patienten (39,29%), Grad 2 (moderat) bei 88 von 196 Patientinnen und Patienten (44,90%), Grad 3 (schwer) bei 18 von 196 Patientinnen und Patienten (9,18%) und Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich) und Grad 5 (Tod) bei 0% der Patientinnen und Patienten. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf den Schweregrad der während der Behandlung aufgetretenen UE.

Ein schweres UE (Grad ≥3) erlitten insgesamt 14 von 202 Patientinnen und Patienten (6,93%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 18 von 196 Patientinnen und Patienten (9,18%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR betrug 1,3251 (95%-KI = [0,6779; 2,5901]; p = 0,4104).

Zum Therapieabbruch führten UE bei insgesamt 9 von 202 Patientinnen und Patienten (4,46%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 4 von 196 Patientinnen und Patienten (2,04%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR betrug 0,4580 (95%-KI = [0,1434; 1,4630]; p = 0,1876).

Studie VX20-121-103

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE		
n (%)	271 (93,77)	274 (96,48)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,0289 (0,9914; 1,0678)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1327	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,8199 (0,8251; 4,0142)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1379	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0271 (-0,0081; 0,0622)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1312	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE		
n (%)	33 (11,42)	23 (8,10)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,7092 (0,4274; 1,1770)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1838	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,6836 (0,3906; 1,1963)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1828	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0332 (-0,0817; 0,0153)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1796	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5)		
Grad 1 (mild), n (%)	89 (30,80)	103 (36,27)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,1777 (0,9342; 1,4846)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1664	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,2788 (0,9032; 1,8105)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1657	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0547 (-0,0225; 0,1319)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1648	
Grad 2 (moderat), n (%)	153 (52,94)	147 (51,76)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,9777 (0,8363; 1,1431)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,7773	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,9538 (0,6871; 1,3239)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,7772	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0118 (-0,0936; 0,0700)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,7772	
Grad 3 (schwer), n (%)	28 (9,69)	24 (8,45)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,8722 (0,5185; 1,4672)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6064	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,8604 (0,4858; 1,5240)	

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6063	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0124 (-0,0594; 0,0346)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6057	
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich), n (%)	1 (0,35)	0
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,0000 (-; -)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,0000 (-; -)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0035 (-0,0102; 0,0033)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3165	
Grad 5 (Tod), n (%)	0	0
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	NA	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0000 (-; -)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)		
n (%)	29 (10,03)	24 (8,45)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,8422 (0,5030; 1,4101)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,5136	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,8276 (0,4692; 1,4598)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,5134	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0158 (-0,0632; 0,0316)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,5125	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
n (%)	9 (3,11)	14 (4,93)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,5829 (0,6963; 3,5985)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2730	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,6132 (0,6868; 3,7890)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2724	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0182 (-0,0140; 0,0503)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2687	

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.

Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle.

NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.3.1.1, Tabelle 2.3.1.2, Tabelle 2.3.1.3 und Tabelle 2.3.1.4 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-100 ist eine Übersicht der Gesamtraten der UE, die während der Behandlung bis Woche 52 auftraten, dargestellt. Insgesamt erlitten 271 von 289 Patientinnen und Patienten (93,77%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 274 von 284 Patientinnen und Patienten (96,48%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe unerwünschte Ereignisse. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR lag bei 1,0289 ([95%-KI] = [0,9914; 1,0678]; p = 0,1327).

Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SUE betrug 33 von 289 Patientinnen und Patienten (11,42%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 23 von 284 Patientinnen und Patienten (8,10%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR betrug 0,7092 ([95%-KI] = [0,4274; 1,1770]; p = 0,1838). Dabei litten die Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX Gruppe an SUE der PT Grippe (n = 2), Pneumonie (n = 6), COVID-19 (n = 1), Bakterielle Entzündung der unteren Luftwege (n = 1), Metapneumovirus-Pneumonie (n = 1), Pyelonephritis (n = 1), Harnwegsinfektion (n = 1), Distales intestinales Obstruktionssyndrom (n = 2), Abdominalschmerz (n = 1), Obstipation (n = 1), Fäkulom (n = 1), Flatulenz (n = 1), Gastritis (n = 1), Glykolisiertes Hämoglobin erhöht (n = 1), Knöchelfraktur (n = 1), Kraniozerebrale Verletzung (n = 1), Fraktur der Hand (n = 1), Krampfanfall (n = 1), Aufmerksamkeitsstörungen

(n = 1), Psychomotorische Hyperaktivität (n = 1), Suizidgedanken (n = 1), Mangelernährung (n = 1), Hämoptoe (n = 1), Leukozytose (n = 1), Cholangitis (n = 1), Cholelithiasis (n = 2), Fettleber alkoholisch (n = 1), Osteoarthrose (n = 1), Nephrolithiasis (n = 2), Zwischenblutung (n = 1) und Vaginalzyste (n = 1). Die Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe litten an SUE der PT Grippe (n = 4), Pneumonie (n = 2), COVID-19 (n = 1), Erysipel (n = 1), Verschlimmerung der Bronchiektasie durch Infektion (n = 1), Virusinfektion der Atemwege (n = 1), Distales intestinales Obstruktionssyndrom (n = 1), Meläna (n = 1), Pankreaszyste (n = 1), Alaninaminotransferase erhöht (n = 2), Aspartataminotransferase erhöht (n = 2), Gamma-Glutamyltransferase erhöht (n = 2), Bilirubin im Blut erhöht (n = 1), Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (n = 1), Sturz (n = 1), Hämatom nach einem Eingriff (n = 1), Hauteinriss (n = 1), Schädelbasisfraktur (n = 1), Intrakranielle Blutung (n = 1), Posttraumatische Kopfschmerzen (n = 1), Akute Belastungsreaktion (n = 1), Depression (n = 1), Sehen verschwommen (n = 1), Brustkorbschmerz (n = 1), Typ-3-Diabetes mellitus (n = 1), Leck eines Medizinprodukts (n = 1) und Hämoptoe (n = 1).

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5) war in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe wie folgt: Grad 1 (mild) bei 89 von 289 Patientinnen und Patienten (30,80%), Grad 2 (moderat) bei 153 von 289 Patientinnen und Patienten (52,94%), Grad 3 (schwer) bei 28 von 289 Patientinnen und Patienten (9,69%), Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich) bei einer bzw. einem von 289 Patientinnen und Patienten (0,35%) und Grad 5 (Tod) bei 0% der Patientinnen und Patienten.. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe waren die Zahlen wie folgt: Grad 1 (mild) bei 103 von 284 Patientinnen und Patienten (36,27%), Grad 2 (moderat) bei 147 von 284 Patientinnen und Patienten (51,76%), Grad 3 (schwer) bei 24 von 284 Patientinnen und Patienten (8,45%) und Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich) und Grad 5 (Tod) bei 0% der Patientinnen und Patienten. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen im Hinblick auf den maximalen Schweregrad der während der Behandlung aufgetretenen UE.

Ein schweres UE (Grad ≥3) erlitten insgesamt 29 von 289 Patientinnen und Patienten (10,03%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 24 von 284 Patientinnen und Patienten (8,45%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR betrug 0,8422 ([95%-KI] = [0,5030; 1,4101]; p = 0,5136).

Zum Therapieabbruch führten UE bei insgesamt 9 von 289 Patientinnen und Patienten (3,11%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 14 von 284 Patientinnen und Patienten (4,93%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, das RR betrug 1,5829 ([95%-KI] = [0,6963; 3,5985]; p = 0,2730).

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – RCT

Studie	Operationalisierung
VX20-121-102	**Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT** Dargestellt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen • UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, • UE nach SOC und PT, • SUE nach SOC und PT, • schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 52 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode). Die Anzahl der UE pro SOC und PT werden berichtet für • UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm beobachtet wurden, oder UE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, • SUE, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm beobachtet wurden, oder SUE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, • schwere UE von CTCAE Grad 3, 4 oder 5, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm beobachtet wurden, oder schwere UE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. In diesem Abschnitt werden jeweils die SOC und PT dargestellt, für die sich ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR ergab (p-Wert <0,05). Analysen zu den SOC und PT, für die sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR ergab, sind in Anhang 4-G aufgeführt. Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Effektschätzer werden jeweils das RR, das OR und die RD mit dem jeweiligen 95%-KI angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse nach SOC und PT getrennt nach maximalem Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.
VX20-	In der Studie VX20-121-103 wurde der Endpunkt entsprechend der Studie VX20-121-102

Studie	Operationalisierung
121-103	erhoben und operationalisiert.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX20-121-102	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
VX20-121-103	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 handelt es sich um doppelblinde randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von der behandelnden Ärztin oder vom behandelnden Arzt erhoben. Die Ärztin oder der Arzt hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung im Rahmen der Endpunkterhebung gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile

ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-102

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Gesamtzahl	n (%)	n (%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	9 (4,46)	4 (2,04)
SOC/ PT	n (%)	n (%)
Untersuchungen	3 (1,49)	2 (1,02)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,50)	1 (0,51)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,50)	1 (0,51)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	1 (0,51)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,50)	0
Lungenfunktion erniedrigt	1 (0,50)	0
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,51)
Überempfindlichkeit	0	1 (0,51)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,99)	1 (0,51)
Giardiasis	0	1 (0,51)
Appendizitis	1 (0,50)	0
Meningitis aseptisch	1 (0,50)	0
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,50)	1 (0,51)
Angst	0	1 (0,51)
Depression	0	1 (0,51)
Suizidgedanken	1 (0,50)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,50)	1 (0,51)
Dysphonie	0	1 (0,51)
Sputum vermehrt	1 (0,50)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	1 (0,51)
Ausschlag makulopapulös	0	1 (0,51)

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 202	N = 196
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,49)	0
Abdominalschmerz	1 (0,50)	0
Obstipation	1 (0,50)	0
Gastritis	1 (0,50)	0
Pankreatitis	1 (0,50)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,50)	0
Ermüdung	1 (0,50)	0

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.3.1.4 aus der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102. (204)

Tabelle 4-103 fasst deskriptiv die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT zusammen. Insgesamt führten bei 9 von 202 Patientinnen und Patienten (4,46%) mit IVA/TEZ/ELX und bei 4 von 196 Patientinnen und Patienten (2,04%) mit D-IVA/TEZ/VNZ UE zum Therapieabbruch.

In der Behandlungsgruppe mit IVA/TEZ/ELX traten bei 3 Patientinnen und Patienten (1,49%) UE der SOC Untersuchungen auf, die zum Therapieabbruch führten. Dabei litt jeweils eine Patientin bzw. ein Patient (0,50%) an erhöhter Alaninaminotransferase, erhöhter Aspartataminotransferase, erhöhter Kreatinphosphokinase im Blut und erniedrigter Lungenfunktion. Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 2 Patientinnen und Patienten (0,99%) UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Diese beschränkten sich auf jeweils eine Patientin bzw. einem Patienten (0,50%) mit Appendizitis und aseptische Meningitis. Des Weiteren traten innerhalb der SOC Psychiatrische Erkrankungen bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,50%) Suizidgedanken auf, die zum Therapieabbruch führten. Innerhalb der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurde von einer Patientin bzw. einem Patienten (0,50%) mit vermehrten Sputum berichtet. In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 3 Patientinnen und Patienten (1,49%) UE auf, jeweils mit einer Patientin bzw. einem Patienten (0,50%) mit Abdominalschmerz, Obstipation, Gastritis und Pankreatitis. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,50%) mit Ermüdung auf, die zum Therapieabbruch führten.

In der Behandlungsgruppe mit D-IVA/TEZ/VNZ traten bei 2 Patientinnen und Patienten (1,02%) innerhalb der SOC Untersuchungen UE auf, die zum Therapieabbruch führten, jeweils mit einer Patientin bzw. einem Patienten (0,51%) mit erhöhter Alaninaminotransferase,

erhöhter Aspartataminotransferase und erhöhter alkalische Phosphatase im Blut. Innerhalb der SOC Erkrankungen des Immunsystems trat bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,51%) eine Überempfindlichkeit auf. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen trat bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,51%) Giardiasis auf, die zum Therapieabbruch führte. Des Weiteren führten in der SOC Psychiatrische Erkrankungen bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,51%) Angst und Depression zum Therapieabbruch. In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums führte bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,51%) Dysphonie und in den Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,51%) makulopapulöser Ausschlag zum Therapieabbruch.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sinus Sekretstauung, n (%)	5 (2,48)	14 (7,14)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	2,8857 (1,0594; 7,8601)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0382	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	3,0308 (1,0704; 8,5817)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0368	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0467 (0,0047; 0,0886)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0292	
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC, n (%)	34 (16,83)	19 (9,69)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,5759 (0,3404; 0,9744)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0397	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,5304 (0,2912; 0,9663)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0383	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0714 (-0,1375; -0,0052)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0345	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC, n (%)	16 (7,92)	5 (2,55)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,3221 (0,1203; 0,8622)	

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0241	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,3043 (0,1093; 0,8476)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0228	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0537 (-0,0970; -0,0104)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0151	

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind und 3) ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag (p-Wert <0,05).

Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.

Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.3.1.1 aus der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102 (204)

Tabelle 4-104 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 52, bei denen ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag.

Für den PT Sinus Sekretstauung der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums betrug die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit UE in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 5 von 202 Patientinnen und Patienten (2,48%) und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 14 von 196 Patientinnen und Patienten (7,14%). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX, das RR lag bei 2,8857 ([95%-KI] = [1,0594; 7,8601]; p = 0,0382).

Psychiatrische Erkrankungen wurden bei 34 von 202 Patientinnen und Patienten (16,83%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 19 von 196 Patientinnen und Patienten (9,69%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe berichtet. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe litten statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten an psychiatrischen Erkrankungen, das RR betrug 0,5759 ([95%-KI] = [0,3404; 0,9744], p = 0,0397).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege traten bei 16 von 202 Patientinnen und Patienten (7,92%), die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, und bei 5 von 196 der Patientinnen und Patienten (2,55%), die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden, auf. In der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe waren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie IVA/TEZ/ELX statistisch

signifikant weniger Patientinnen und Patienten von UE dieser SOC betroffen, das RR betrug 0,3221 ([95%-KI] = [0,1203; 0,8622]; p = 0,0241).

Für die restlichen häufigen UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
In der Studie VX20-121-102 sind keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		
SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind und 3) ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag (p-Wert <0,05). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Studie VX20-121-102 sind keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten und bei denen ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 202	N = 196
In der Studie VX20-121-102 sind keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		
SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind und 3) ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag (p-Wert <0,05). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Studie VX20-121-102 sind keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten und bei denen ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag.

Studie VX20-121-103

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Gesamtzahl	n (%)	n (%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	9 (3,11)	14 (4,93)
SOC/ PT	n (%)	n (%)
Untersuchungen	3 (1,04)	7 (2,46)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,69)	6 (2,11)
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,69)	5 (1,76)
Bilirubin im Blut erhöht	0	2 (0,70)
Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht	0	2 (0,70)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,35)	1 (0,35)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0	1 (0,35)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,35)	1 (0,35)
Sputum anomal	0	1 (0,35)
Lungenfunktion erniedrigt	1 (0,35)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,35)	3 (1,06)
Ermüdung	1 (0,35)	3 (1,06)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,35)	3 (1,06)
Husten	1 (0,35)	2 (0,70)
Dysphonie	0	1 (0,35)
Sputum verfärbt	0	1 (0,35)
Sputum vermehrt	0	1 (0,35)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,35)	2 (0,70)
Amnesie	0	1 (0,35)
Lethargie	0	1 (0,35)
Hyperreaktion auf Stimuli	1 (0,35)	0
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,35)	2 (0,70)
Agitiertheit	0	1 (0,35)
Angst	0	1 (0,35)
Depression	0	1 (0,35)
Schlaflosigkeit	0	1 (0,35)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Mentale Erschöpfung	1 (0,35)	1 (0,35)
Stress	0	1 (0,35)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	1 (0,35)
Starke Menstruationsblutung	0	1 (0,35)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,35)	0
Distales intestinales Obstruktionssyndrom	1 (0,35)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,35)	0
Cholangitis	1 (0,35)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,35)	0
Mangelernährung	1 (0,35)	0

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.3.1.4 aus der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-107 fasst deskriptiv die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT zusammen. Insgesamt führten bei 9 von 289 Patientinnen und Patienten (3,11%) mit IVA/TEZ/ELX und bei 14 von 284 Patientinnen und Patienten (4,93%) mit D-IVA/TEZ/VNZ ein UE zum Therapieabbruch.

In der Behandlungsgruppe mit IVA/TEZ/ELX traten bei 3 Patientinnen und Patienten (1,04%) UE der SOC Untersuchungen auf, die zum Therapieabbruch führten. Dabei litten jeweils zwei Patientinnen und Patienten (0,69%) an einer erhöhten Alaninaminotransferase und einer erhöhten Aspartataminotransferase. Jeweils eine Patientin bzw. ein Patient (0,35%) litt an einer erhöhten alkalischen Phosphatase im Blut, einer erhöhten Gamma-Glutamyltransferase und einer erniedrigten Lungenfunktion. Des Weiteren führten die folgenden UE jeweils bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,35%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe zum Therapieabbruch: Ermüdung innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Husten innerhalb der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Hyperreaktion auf Stimuli in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, Mentale Erschöpfung innerhalb der SOC Psychiatrische Erkrankungen, Distales intestinales Obstruktionssyndrom innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Cholangitis innerhalb der SOC Leber- und Gallenerkrankungen und Mangelernährung innerhalb der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

In der Behandlungsgruppe mit D-IVA/TEZ/VNZ traten bei 7 Patientinnen und Patienten (2,46%) innerhalb der SOC Untersuchungen UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Dabei litten 6 Patientinnen und Patienten (2,11%) an einer erhöhten Alaninaminotransferase, 5 Patientinnen und Patienten (1,76%) an einer erhöhten Aspartataminotransferase, jeweils 2 Patientinnen und Patienten (0,70%) an erhöhtem Bilirubin im Blut und erhöhtem unkonjugiertem Bilirubin im Blut, jeweils eine Patientin bzw. ein Patient (0,35%) an einer erhöhten alkalischen Phosphatase im Blut, einer erhöhten Kreatinphosphokinase im Blut, einer erhöhten Gamma-Glutamyltransferase im Blut und einem anomalen Sputum. Innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat bei 3 Patientinnen und Patienten (1,06%) Ermüdung auf. Innerhalb der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten bei 3 Patientinnen und Patienten (1,06%) UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Diese beschränkten sich auf zwei Patientinnen und Patienten (0,70%) mit Husten und jeweils einer Patientin bzw. einem Patienten (0,35%) mit Dysphonie, verfärbtem Sputum und vermehrtem Sputum. Des Weiteren traten innerhalb der SOC Erkrankungen des Nervensystems bei 2 Patientinnen und Patienten (0,70%) UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Dabei litt jeweils eine Patientin bzw. ein Patient (0,35%) an Amnesie und Lethargie. Innerhalb des SOC Psychiatrische Erkrankungen traten bei 2 Patientinnen und Patienten (0,70%) UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Dabei litt jeweils eine Patientin bzw. ein Patient (0,35%) an Agitiertheit, Angst, Depression, Schlaflosigkeit, mentaler Erschöpfung und Stress. Innerhalb der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse führten starke Menstruationsblutungen bei einer Patientin (0,35%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe zum Therapieabbruch.

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Grippe, n (%)	16 (5,54)	33 (11,62)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	2,0988 (1,1820; 3,7268)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0114	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	2,2433 (1,2053; 4,1750)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0108	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0608 (0,0152; 0,1065)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,009	
Sinusitis, n (%)	26 (9,00)	9 (3,17)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,3522 (0,1680; 0,7384)	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0057	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,3310 (0,1523; 0,7197)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0053	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0583 (-0,0970; -0,0195)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0032	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag, n (%)	13 (4,50)	25 (8,80)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,9569 (1,0217; 3,7481)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0429	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	2,0493 (1,0265; 4,0911)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0419	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0430 (0,0023; 0,0838)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0382	
Psychiatrische Erkrankungen		
Angst, n (%)	6 (2,08)	16 (5,63)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	2,7136 (1,0773; 6,8356)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0342	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	2,8159 (1,0858; 7,3032)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0332	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0356 (0,0041; 0,0670)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0266	

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind und 3) ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag (p-Wert <0,05).

Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.

Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle.

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 289	N = 284
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: Tabelle 2.3.1.1 aus der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103(205)		

Tabelle 4-108 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 52, bei denen ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag.

Für den PT Grippe der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen betrug die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit UE in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 16 von 289 Patientinnen und Patienten (5,54%) und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 33 von 284 Patientinnen und Patienten (11,62%). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX, das RR betrug 2,0988 ([95%-KI] = [1,1820; 3,7268]; p = 0,0114). Dieser Effekt wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da die übergeordnete SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie VX20-121-103 unauffällig war (71,97% in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 70,07% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) und es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Grippe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gibt. Des Weiteren zeigte sich für den PT Sinusitis derselben SOC wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ. Für den PT betrug die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit UE in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 26 von 289 Patientinnen und Patienten (9,00%) und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 9 von 284 Patientinnen und Patienten (3,17%). Das RR betrug 0,3522 ([95%-KI] = [0,1680; 0,7384]; p = 0,0057).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten bei 13 von 289 Patientinnen und Patienten (4,50%) der Gruppe IVA/TEZ/ELX und bei 25 von 284 Patientinnen und Patienten (8,80%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe in Form von Ausschlag auf. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX, das RR betrug 1,9569 ([95%-KI] = [1,0217; 3,7481]; p = 0,0429). Im ersten Monat der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ist initiationsbedingt mehr Hautausschlag aufgetreten als mit IVA/TEZ/ELX, da die Initiation mit IVA/TEZ/ELX durch Vortherapie bzw. die Run-in-Phase bereits abgeschlossen war. Im weiteren Verlauf der Studie konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (5).

In der Gruppe IVA/TEZ/ELX litten 6 von 289 Patientinnen und Patienten (2,08%) an Angst und in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe 16 von 284 Patientinnen und Patienten (5,63%). Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen für das Auftreten dieser psychiatrischen Erkrankung zugunsten von IVA/TEZ/ELX, das RR betrug 2,7136 ([95%-KI] = [1,0773; 6,8356]; p = 0,0342).

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
In der Studie VX20-121-103 sind keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten und bei denen ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag.		
SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind und 3) ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag (p-Wert <0,05). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Studie VX20-121-103 sind keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten und bei denen ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 289	N = 284
In der Studie VX20-121-103 sind keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten und bei denen ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag.		
SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten in einer Behandlungsgruppe aufgetreten sind und 3) ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag (p-Wert <0,05). Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In der Studie VX20-121-103 sind keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten und bei denen ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des RR vorlag.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.11 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

[16] unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In den eingeschlossenen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 waren *a priori* für den primären Endpunkt Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen geplant:

- FEV_1% zu Baseline (<70%, ≥70%)
- Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre)
- Schweißchloridkonzentration zu Baseline (<30 mmol/L; ≥30 mmol/L)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Rest der Welt inkl. Europa, Israel, Australien und Neuseeland)

Im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen post hoc nach den oben genannten Merkmalen sowie nach den folgenden präspezifizierten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt:

- Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators (Ja, Nein)
- Genotyp-Gruppe (nur in Studie VX20-121-103: F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F)

Die entsprechenden Ergebnisse aller Subgruppenanalysen sind in diesem Abschnitt dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg für eine Interaktion vorliegt, d. h. $p<0,05$ für den Interaktionstest. In allen anderen Fällen wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalyen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier (17). Demnach werden Subgruppenanalysen durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patientinnen und Patienten umfasst und zusätzlich bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für UE, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienebene durchgeführt wurden, d. h. die entsprechenden Kriterien (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10) hierfür greifen und wenn das RR für die jeweilige SOC- bzw. PT-Kategorie statistisch signifikant ist ($p<0,05$). Von diesen Subgruppenergebnissen werden schließlich diejenigen auf Ebene der SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, deren Interaktions-p-Wert <0,05 ist.

Tabelle 4 -4-111: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Mortalität: Anzahl der Todesfälle							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)							
VX20-121-102	●	●	●	●	●	○	n.d.
VX20-121-103	●	●	●	●	●	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60mmol/L							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30mmol/L							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotika-Behandlung							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des BMI							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Eltern-Version)							
VX20-121-102	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	n.d.	○	○	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für alle Domänen (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für alle Domänen (Eltern Version)							
VX20-121-102	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	n.d.	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für alle Domänen (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für alle Domänen (Eltern-Version)							
VX20-121-102	○	n.d.	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	n.d.	○	○	○	○	○

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM für alle Domänen							
VX20-121-102	○	n.d.	○	○	○	○	**n.d.**
VX20-121-103	○	n.d.	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten, Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten, Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten, Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten, Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (signifikante SOC/PT)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT (signifikante SOC/PT)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.

Endpunkt Studie	**FEV₁% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT (signifikante SOC/PT)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT (signifikante SOC/PT)							
VX20-121-102	○	○	○	○	○	○	n.d.
VX20-121-103	○	○	○	○	○	○	○
●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-112 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-4-112: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103

Endpunkt Studie	**FEV₁% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Mortalität: Anzahl der Todesfälle							
VX20-121-102	-	-	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	-	-	-	-	-	-

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)							
VX20-121-102	0,3541	0,9881	**0,0190**	0,2633	0,3374	0,7716	NA
VX20-121-103	0,5537	0,4366	0,4765	0,8589	0,1906	0,7124	0,3350
Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration							
VX20-121-102	0,4819	0,9853	0,7441	0,7924	0,5840	0,5553	NA
VX20-121-103	0,0895	0,6470	**0,0227**	**0,0117**	0,9448	0,6738	**0,0076**
Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60mmol/L							
VX20-121-102	0,1930*	0,8045*	0,5013	0,4966*	0,6613*	0,0956*	NA
VX20-121-103	0,1076*	0,4326*	0,6086*	0,1505*	0,4406*	0,6986*	0,6370*
Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30mmol/L							
VX20-121-102	0,8520*	0,3259*	0,0562*	0,5638*	0,2015*	0,8040*	NA
VX20-121-103	0,9805*	0,2502*	0,2430*	0,4742*	0,8645*	0,2585*	0,1509*
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	0,9656	0,2895	0,0767	0,4917	0,9768	0,4889	NA
VX20-121-103	0,3812	0,4488	0,4100	0,7623	0,9533	**0,0493**	0,2872
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation							
VX20-121-102	0,2984	0,9038	N/C	0,4802*	0,9365	N/C	NA
VX20-121-103	0,4064	0,2533	0,1719	0,4874	0,4995	0,9453	**0,0426***
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	0,3051	0,7347	N/C	0,6099	0,9984	0,1349	NA
VX20-121-103	0,1630	0,1456	0,7572	0,8599	0,2377	0,7225	N/C

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	0,3051	0,7347	N/C	0,6099	0,9984	0,1349	NA
VX20-121-103	0,1630	0,1456	0,7572	0,8599	0,2377	0,7225	N/C
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung							
VX20-121-102	N/C	>0,9999	N/C	N/C	N/C	N/C	NA
VX20-121-103	0,3941*	N/C	0,1340*	0,0711*	0,8456*	N/C	N/C
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotika-Behandlung							
VX20-121-102	-	-	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	-	-	-	-	-	-
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	0,9963	0,3480	0,0951	0,4719	0,8818	0,5446	NA
VX20-121-103	0,3664	0,5177	0,4264	0,7052	0,9381	0,0610	0,2840
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation							
VX20-121-102	0,3324	0,9400	0,9903	0,4584	0,9452	0,9997	NA
VX20-121-103	0,3882	0,2962	0,1969	0,5194	0,4918	0,9988	>0,9999
Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation							
VX20-121-102	0,3101	0,7359	0,9888	0,6524	0,9544	0,1527	NA
VX20-121-103	0,1668	0,2029	0,7654	0,8345	0,2591	0,7751	>0,9999
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“							
VX20-121-102	0,3753	0,2418	0,0781	0,8800	0,3209	>0,9999	NA

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Morbidität: Absolute Veränderung des BMI							
VX20-121-102	0,9662	0,5181	0,5200	0,8992	0,4571	0,2722	NA
VX20-121-103	0,6314	0,1467	0,1661	0,1494	0,3866	0,5115	0,3217
Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores							
VX20-121-102	0,8166	NA	-	0,0603	**0,0050**	0,5174	NA
VX20-121-103	0,6533	NA	0,3241	0,9032	0,2317	0,3579	-
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts							
VX20-121-102	0,9737	0,5553	0,8257	0,8473	0,4315	0,2798	NA
VX20-121-103	0,5752	0,2218	0,1729	0,2002	0,2801	0,3079	0,2171
Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	0,0800	0,9395	0,1486	0,5110	0,5904	0,1031	NA
VX20-121-103	0,0580	0,1215	0,9161	0,7890	0,2167	0,6563	0,2491
Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,4359	-	-	-
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)							
VX20-121-102	0,1735	0,9697	0,9150	0,1536	0,6444	0,9627	NA
VX20-121-103	0,1121	0,8145	0,7648	0,5029	**0,0303**	0,6623	0,4155
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Eltern Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,3907	-	-	-

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	0,4566	0,7510	0,9061	0,9124	0,2363	0,5774	NA
VX20-121-103	0,2019	0,8180	0,2752	0,5075	0,0949	0,9759	0,3287
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,1474	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	0,8153	0,5609	0,3364	0,8542	0,9273	0,9149	NA
VX20-121-103	0,6319	0,2999	0,0528	**0,0161**	0,8232	0,1701	0,1383
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,1055	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	0,5781	0,8925	0,5484	0,9382	0,1820	0,0987	NA
VX20-121-103	0,6339	0,1101	0,5833	0,4969	0,1146	0,1402	0,0881
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,8496	-	-	-

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	0,1117	**0,0116**	0,5858	0,1458	0,7498	0,5227	NA
VX20-121-103	0,2508	0,6351	0,5208	0,7593	0,2486	**0,0475**	0,9141
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,3931	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)							
VX20-121-102	0,6374	0,1049	0,1078	0,8262	0,7940	0,6327	NA
VX20-121-103	0,7356	0,6487	0,3043	0,3521	0,1670	0,2351	0,5061
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,7479	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	0,0697	0,7122	0,3188	0,5642	0,6690	0,6137	NA
VX20-121-103	0,2161	0,2101	0,2073	0,9410	0,2415	0,9207	0,7673
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,0846	-	-	-

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	0,3420	0,0749	**0,0457**	0,6674	0,1078	0,1917	NA
VX20-121-103	0,8734	**0,0150**	0,5255	0,6513	0,8885	0,1839	0,4287
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,3388	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)							
VX20-121-102	0,0859	0,8917	0,4562	0,1126	0,8615	0,4454	NA
VX20-121-103	0,4107	0,3491	0,6407	0,7303	0,2823	0,2580	0,6860
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,4644	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)							
VX20-121-102	0,1536	0,9576	0,2094	**0,0355**	0,8422	0,9636	NA
VX20-121-103	0,6302	0,6326	0,6606	0,6202	0,6124	0,8401	0,6724
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version)							
VX20-121-102	0,1525	0,4447	0,3774	0,9760	0,6044	0,4062	NA
VX20-121-103	0,4732	0,3240	0,8155	0,7819	0,7232	0,6887	0,3033

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version)							
VX20-121-102	-	NA	-	-	-	-	NA
VX20-121-103	-	NA	-	0,4636	-	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM für die Domäne Wirksamkeit							
VX20-121-102	0,6364	NA	-	0,4824	0,8582	0,1338	NA
VX20-121-103	0,0543	NA	**0,0409**	0,8477	0,7737	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM für die Domäne Nebenwirkungen							
VX20-121-102	0,6968	NA	-	0,2381	0,1158	0,1376	NA
VX20-121-103	0,9848	NA	0,6004	0,8520	0,5898	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM für die Domäne Anwenderfreundlichkeit							
VX20-121-102	0,2214	NA	-	0,7160	0,7554	0,3521	NA
VX20-121-103	0,7787	NA	0,9212	0,8364	0,8641	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM für die Domäne Gesamtzufriedenheit							
VX20-121-102	0,0939	NA	-	0,7154	0,1247	0,7889	NA
VX20-121-103	0,4637	NA	0,3046	0,7828	0,3462	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE							
VX20-121-102	0,3533	0,5689	0,9338	0,0768	0,4257	0,1571	NA
VX20-121-103	0,2497	0,9229	0,4758	0,2889	0,1362	0,1602	0,6881
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE							
VX20-121-102	0,4570	0,3688	**0,0264**	0,8530	0,8550	0,2525	NA
VX20-121-103	0,7126	**0,0336**	0,4743	0,3740	0,2542	0,5559	0,2775

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)							
VX20-121-102	0,5128	0,4712	**0,0136**	0,7569	0,4202	0,3575	NA
VX20-121-103	0,0671	0,5119	0,8152	0,2189	0,6222	0,8825	0,1438
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten							
VX20-121-102	-	0,2278	N/C	-	-	0,1838	NA
VX20-121-103	0,0573	0,2529	0,1237	0,2039	0,5161	0,5355	N/C
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT *SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, PT „Grippe“*							
VX20-121-103	0,1042	0,3127	0,0666	0,9306	0,6355	0,9179	0,7002
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT *SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, PT „Sinusitis“*							
VX20-121-103	0,8788	0,4140	**0,0240**	0,9805	0,0923	0,0877	0,1155
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT *SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, PT „Sinus Sekretstauung“*							
VX20-121-102	**0,0111**	0,1050	>0,9999	0,3432	0,0946	0,4404	NA
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT *SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, PT „Ausschlag“*							
VX20-121-103	**0,0419**	0,7391	**0,0084**	0,9622	0,5578	0,9146	0,2381
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT *SOC „Psychiatrische Erkrankungen“, Gesamte SOC*							
VX20-121-102	0,1233	0,0539	0,2156	0,6266	0,1936	0,3524	NA
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT *SOC „Psychiatrische Erkrankungen“, PT „Angst“*							
VX20-121-103	0,8901	0,0874	0,1645	0,1645	0,1909	0,9944	0,3613

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT *SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, Gesamte SOC*							
VX20-121-102	0,5852	0,3138	>0,9999	0,1878	0,3814	0,4370	NA

Subgruppen-Kriterien: Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens zehn Patientinnen und Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens zehn Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor).

p-Werte für UE auf Ebene der SOC/PT werden nur dann berichtet, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) Das Ergebnis für die Gesamtpopulation ist statistisch signifikant (p-Wert des RR <0,05) und 2) mindestens zehn Patientinnen und Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 3) für dichotome Endpunkte mindestens zehn Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor). Für die restlichen Auswertungen zur Sicherheit/Verträglichkeit werden die p-Werte berichtet, falls die Bedingungen 2) und 3) erfüllt sind.
Die p-Werte werden für jedes Subgruppenmerkmal nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.
Für kontinuierliche Endpunkte wird der Interaktions-p-Wert anhand eines MMRM berechnet mit Behandlung, Visite, Subgruppe, Interaktion aus Behandlung und Visite und Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als feste Effekte, adjustiert nach FEV_1% zu Baseline, Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und zusätzlich für die Studie VX20-121-103 adjustiert nach Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F). Bei der Analyse des BMI z-Score, des Körpergewichts z-Score und des Körpergröße z-Score wurde keine Adjustierung nach Alter zu Screening (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre) vorgenommen. Für das Subgruppenmerkmal Alter zu Screening wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für das Subgruppenmerkmal Genotyp-Gruppe wird die Kovariable Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) aus dem Modell entfernt.

Für die binären Analysen der pulmonalen Exazerbationen wird der Interaktions-p-Wert für das RR anhand eines GLM berechnet mit Behandlung, Subgruppe, Alter zu Screening, Interaktion aus Behandlung und Subgruppe und zusätzlich für die Studie VX20-121-103 dem Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als Kovariablen, adjustiert nach FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline. Für das Subgruppenmerkmal Alter zu Screening wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Für das Subgruppenmerkmal Genotyp-Gruppe wird die Kovariable Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) aus dem Modell entfernt. Falls das Modell nicht konvergiert, wird ein modifiziertes Poisson-Regressionsmodell mit log-link verwendet. In diesem Fall wird der p-Wert mit „*“ gekennzeichnet.

Für Ereigniszeitanalysen der Wirksamkeitsendpunkte wird der Interaktions-p-Wert für das HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet mit Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe, adjustiert nach FEV_1% zu Baseline, Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und zusätzlich für die Studie VX20-121-103 adjustiert nach Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F). Für die Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening wird die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem jeweiligen Modell entfernt. Für die Subgruppenanalyse nach Genotyp-Gruppe wird die Kovariable Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) aus dem Modell entfernt.

Für die Analysen zur Sicherheit/Verträglichkeit wird der Interaktions-p-Wert für das RR anhand eines GLM berechnet mit der Behandlung, Subgruppe und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppe als Kovariablen (binomial-Verteilung mit log-Link). Falls das generalisierte lineare Modell nicht konvergiert, wird ein

Endpunkt Studie	**FEV_1% zu Baseline**	**Alter zu Screening**	**Schweißchlorid-konzentration zu Baseline**	**Geschlecht**	**Region**	**Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators**	**Genotyp-Gruppe**
modifiziertes Poisson-Modell mit log-Link verwendet und durch ein „*“ gekennzeichnet. NA: Not applicable N/C: Modell konvergiert nicht Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Tabellen 1.2.2.1.1, 1.2.2.1.1.1, 1.2.2.2.1, 1.2.2.2.1.1, 1.2.2.3.1, 1.2.2.3.1.1, 1.2.2.4.1.1, 1.2.2.4.1.1.1, 1.2.2.4.2.1, 1.2.2.4.2.1.1, 1.2.2.4.3.1, 1.2.2.4.3.1.1, 1.2.2.5.1, 1.2.2.5.1.1, 1.2.2.6.1.1, 1.2.2.6.1.1.1, 1.2.2.7.1.1, 1.2.2.7.1.1.1, 1.2.2.8.1.1, 1.2.2.8.1.1.1, 1.2.2.9.1.1, 1.2.2.9.1.1.1, 1.2.2.9.2.1, 1.2.2.9.2.1.1, 1.2.2.9.3.1, 1.2.2.9.3.1.1, 1.2.2.9.4.1, 1.2.2.9.4.1.1, 1.2.2.12.1.1, 1.2.2.12.1.1.1, 1.2.2.12.3.1, 1.2.2.13.1.1, 1.2.2.13.1.1.1, 1.2.2.13.3.1, 1.3.2.1.1, 1.3.2.1.1.1, 1.3.2.2.1, 1.3.2.2.1.1, 1.3.2.3.,1, 1.3.2.3.1.1, 1.3.2.4.1, 1.3.2.4.1.1, 1.3.2.12.1, 1.3.2.12.1.1 und 1.4.1.1.1, der Zusatzanalyse für die Studie VX20-121-102 (204) Tabellen 2.2.2.1.1, 2.2.2.1.1.1, 2.2.2.2.1, 2.2.2.2.1.1, 2.2.2.3.1, 2.2.2.3.1.1, 2.2.2.4.1.1, 2.2.2.4.1.1.1, 2.2.2.4.2.1, 2.2.2.4.2.1.1, 2.2.2.4.3.1, 2.2.2.4.3.1.1, 2.2.2.5.1, 2.2.2.5.1.1, 2.2.2.6.1.1, 2.2.2.6.1.1.1, 2.2.2.7.1.1, 2.2.2.7.1.1.1, 2.2.2.8.1.1, 2.2.2.8.1.1.1, 2.2.2.9.1.1, 2.2.2.9.1.1.1, 2.2.2.9.2.1, 2.2.2.9.2.1.1, 2.2.2.9.3.1, 2.2.2.9.3.1.1, 2.2.2.9.4.1, 2.2.2.9.4.1.1, 2.2.2.12.1.1, 2.2.2.12.1.1.1, 2.2.2.12.3.1, 2.2.2.13.1.1, 2.2.2.13.1, 2.3.2.1.1, 2.3.2.1.1.1, 2.3.2.2.1, 2.3.2.2.1.1, 2.3.2.3.1, 2.3.2.3.1.1, 2.3.2.4.1, 2.3.2.4.1.1, 2.3.2.12.1, 2.3.2.12.1.1 und 2.4.1.1.1 der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich" und „männlich") als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig" und „hoch") eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Für den primären Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) waren Subgruppenanalysen anhand der Subgruppenmerkmale FEV_1% zu Baseline, Alter zu Screening, Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Geschlecht und Region *a priori* geplant. Im Rahmen der Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung wurden für alle Endpunkte Subgruppenanalysen nach den genannten Merkmalen sowie nach den Stratifizierungsfaktoren vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators und Gentotyp-Gruppe (nur in Studie VX20-121-103) post hoc durchgeführt. Insgesamt zeigten sich bei der Betrachtung aller Endpunkte keine konsistenten und damit systematischen und fazitrelevanten Effektmodifikationen.

4.3.1.3.11.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – RCT

Studie VX20-121-102

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Schweißchloridkonzentration zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)				
Schweißchloridkonzentration zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0190)	**<30 mmol/L**		**≥30 mmol/L**	
N	19	17	182	177
Baseline				
n	19	16	181	175
MW(SD)	66,75 (11,18)	63,90 (14,79)	67,19 (14,98)	67,47 (15,41)
Woche 52				
n	18	14	165	162
MW (SD)	66,37 (12,66)	67,37 (15,56)	67,08 (15,18)	67,17 (15,91)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	18	13	165	161
MW(SD)	-0,31 (3,51)	2,45 (4,42)	0,40 (5,43)	0,09 (5,57)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	19	16	177	173
LS MW (SE)	-1,68 (0,89)	3,19 (0,99)	0,54 (0,33)	0,26 (0,33)
95%-KI des LS MW	(-3,50; 0,15)	(1,16; 5,22)	(-0,11; 1,19)	(-0,40; 0,91)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0710	0,0031	0,1020	0,4418
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	4,87 (2,08; 7,66)		-0,28 (-1,21; 0,64)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0013		0,5478	
Hedges' g (SE)	1,21 (0,36)		-0,06 (0,11)	
Hedges' 95%-KI	(0,47; 1,95)		(-0,27; 0,15)	
Hedges' p-Wert	0,0021		0,5476	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24, 36 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: Tabelle 1.2.2.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)				

Subgruppenanalyse nach Schweißchloridkonzentration zu Baseline

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 der Studie VX20-121-102 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ mit einer LS-Mittelwertdifferenz von 4,87 ([95%-KI] = [2,08; 7,66]; p = 0,0013). Der Hedges' g-Wert betrug 1,21 ([95%-KI] = [0,47; 1,95]; p = 0,0021). Bei den Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration ≥30 mmol/L gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, die LS-Mittelwertdifferenz betrug -0,28 ([95%-KI] = [-1,21; 0,64]; p = 0,5478).

In die Analyse der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L gingen in beiden Studienarmen nur wenige Beobachtungen ein (19 Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 16 Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe). Zudem zeigten sich innerhalb der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des FEV1% zu Baseline (mittleres FEV1%: 63,90 vs. 66,75), während die Baselinewerte innerhalb der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration ≥30 mmol/L nahezu identisch waren (mittleres FEV1%: 67,47 vs. 67,19). Die nach der 52-wöchigen Behandlung beobachteten durchschnittlichen FEV1%-Werte waren schließlich sowohl zwischen den Subgruppen als auch zwischen den Behandlungen vergleichbar (<30 mmol/L: 67,37 bzw. 66,37; ≥30 mmol/L: 67,17 bzw. 67,08). Zusätzlich existiert keine medizinische Rationale für eine stärkere Reduktion der Schweißchloridkonzentration durch D-IVA/TEZ/VNZ bei Patientinnen und Patienten, die bereits zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L aufweisen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration - RCT

Studie VX20-121-103

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Geschlecht und Genotyp-Gruppe. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-114: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenmerkmale Schweißchloridkonzentration zu Baseline und Geschlecht; FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration				
Schweißchloridkonzentration zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0227)	**<30 mmol/L**		**≥30 mmol/L**	
N	80	72	202	210
Baseline				
n	80	72	202	210
MW (SD)	21,39 (5,38)	21,20 (5,86)	50,27 (14,07)	51,05 (14,89)
Woche 52				
n	74	63	192	190
MW (SD)	22,41 (8,73)	19,29 (9,06)	46,57 (19,33)	44,57 (19,39)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	74	63	192	190
MW (SD)	0,96 (7,77)	-1,61 (7,77)	-3,67 (16,60)	-6,26 (15,40)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	79	67	198	204
LS MW (SE)	1,04 (0,86)	0,00 (0,93)	-3,39 (0,82)	-6,68 (0,81)
95%-KI des LS MW	(-0,66; 2,74)	(-1,85; 1,86)	(-5,00; -1,77)	(-8,28; -5,09)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,2269	0,9970	<0,0001	<0,0001
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-1,04 (-3,56; 1,48)		-3,29 (-5,56; -1,03)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4154		0,0046	
Hedges' g (SE)	-0,14 (0,17)		-0,28 (0,10)	
Hedges' 95%-KI	(-0,46; 0,19)		(-0,48; -0,09)	
Hedges' p-Wert	0,4141		0,0047	
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0117)	**Männlich**		**Weiblich**	
N	144	149	145	135
Baseline				
n	139	148	143	134
MW (SD)	43,95 (17,37)	45,90 (17,62)	40,25 (18,24)	40,70 (19,20)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Woche 52				
n	135	136	134	118
MW (SD)	43,28 (22,51)	39,73 (19,01)	36,82 (17,53)	36,36 (22,20)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	133	135	133	118
MW (SD)	-1,01 (17,72)	-6,57 (13,02)	-3,75 (11,08)	-3,42 (14,98)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	134	142	143	129
LS MW (SE)	-1,35 (0,90)	-6,54 (0,87)	-3,01 (0,91)	-3,27 (0,96)
95%-KI des LS MW	(-3,11; 0,42)	(-8,27; -4,82)	(-4,80; -1,23)	(-5,17; -1,38)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,1347	<0,0001	0,0010	0,0008
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-5,20 (-7,68; -2,72)		-0,26 (-2,87; 2,35)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	<0,0001		0,8448	
Hedges' g (SE)	-0,50 (0,12)		-0,02 (0,12)	
Hedges' 95%-KI	(-0,74; -0,26)		(-0,26; 0,21)	
Hedges' p-Wert	<0,0001		0,8442	

Die Baseline ist definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24, 36 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.2.4.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppenmerkmal Genotyp-Gruppe; FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration								
Genotyp-Gruppe (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0076)	**F/F**		**F/G**		**F/RF**		**auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F**	
N	224	222	20	19	23	23	22	20
Baseline								
n	219	221	20	19	23	23	20	19
MW (SD)	43,76 (16,27)	45,63 (17,35)	28,20 (13,09)	27,68 (15,73)	35,93 (18,36)	38,12 (17,17)	44,51 (29,08)	40,03 (26,65)
Woche 52								
n	207	200	19	16	22	22	21	16
MW (SD)	41,23 (19,05)	40,21 (20,34)	24,71 (10,06)	22,25 (12,92)	34,89 (20,37)	38,59 (18,05)	47,86 (31,38)	27,84 (24,33)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52								
n	205	200	19	16	22	22	20	15
MW (SD)	-2,58 (15,68)	-5,39 (14,96)	-4,42 (9,73)	-3,64 (7,95)	-1,69 (9,64)	-0,51 (8,14)	0,81 (14,55)	-9,60 (11,61)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)								
n	215	214	19	17	23	23	20	17
LS MW (SE)	-2,52 (0,72)	-5,54 (0,72)	-2,29 (2,30)	2,26 (2,44)	-1,29 (1,62)	-3,03 (1,61)	-0,59 (3,84)	-4,70 (4,18)
95%-KI des LS MW	(-3,93; -1,10)	(-6,96; -4,12)	(-7,01; 2,42)	(-2,75; 7,26)	(-4,55; 1,98)	(-6,29; 0,23)	(-8,63; 7,45)	(-13,41; 4,01)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0005	<0,0001	0,3275	0,3634	0,4313	0,0679	0,8800	0,2740
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ	-3,03 (-5,03; -1,02)		4,55 (-2,34; 11,44)		-1,74 (-6,36; 2,88)		-4,11 (-16,07; 7,85)	

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration								
Genotyp-Gruppe (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0076)	**F/F**		**F/G**		**F/RF**		**auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F**	
vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI								
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0032		0,1871		0,4509		0,4816	
Hedges' g (SE)	-0,29 (0,10)		0,44 (0,33)		-0,22 (0,29)		-0,23 (0,32)	
Hedges' 95%-KI	(-0,48; -0,10)		(-0,23; 1,11)		(-0,81; 0,37)		(-0,89; 0,42)	
Hedges' p-Wert	0,0033		0,1892		0,4514		0,4749	

Die Baseline ist definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24, 36 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.2.4.1.2.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Subgruppenanalyse nach Schweißchloridkonzentration zu Baseline

Für den Endpunkt der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug -1,04 mmol/L ([95%-KI] = [-3,56; 1,48]); p = 0,4154). Die Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Baseline lag bereits im Bereich eines gesunden Genträgers, sodass bei diesen Patientinnen und Patienten kaum weitere Verbesserungen der Schweißchloridkonzentration möglich waren.

Bei den Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration ≥30 mmol/L gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ, die LS-Mittelwertdifferenz betrug -3,29 mmol/L ([95%-KI] = [-5,56; -1,03]; p = 0,0046). Der Hedges' g-Wert betrug -0,28, wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag ([95%-KI] = [-0,48; -0,09]; p = 0,0047). Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht für den Endpunkt absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 zeigte sich bei männlichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug -5,20 mmol/L ([95%-KI] = [-7,68; -2,72]); p <0,0001). Der Hedges' g-Wert lag bei -0,50 ([95%-KI] = [-0,74; -0,26]; p <0,0001). Bei den Patientinnen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration, die LS-Mittelwertdifferenz betrug -0,26 ([95%-KI] = [-2,87; 2,35]; p = 0,8448).

Dabei gab es Unterschiede im Hinblick auf die durchschnittliche Schweißchloridkonzentration zu Baseline zwischen den Geschlechtern mit insgesamt höheren Ausgangswerten bei den männlichen Patienten und innerhalb der Subgruppe der männlichen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen mit höheren Ausgangswerten in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Nichtsdestotrotz zeigte sich bei beiden Geschlechtern unter beiden Therapien eine Reduktion der Schweißchloridkonzentration und somit ein gleichgerichteter therapeutischer Effekt. Die Effektmodifikation wird daher ebenfalls als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppenanalyse nach Genotyp-Gruppe

Für den Endpunkt der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit F/F-Genotyp ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ, die LS-Mittelwertdifferenz betrug -3,03 mmol/L ([95%-KI] = [-5,03; -1,02]; p = 0,0032). Der Hedges' g-Wert betrug -0,29, wobei das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI jedoch nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag ([95%-KI] = [-0,48; -0,10]; p = 0,0033). Bei den Patientinnen

und Patienten der Genotyp-Gruppen F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug 4,55 mmol/L ([95%-KI] = [-2,34; 11,44]; p = 0,1871) für die F/G-Mutationsgruppe, -1,74 mmol/L ([95%-KI] = [-6,36; 2,88]; p = 0,4509) für die F/RF-Mutationsgruppe und -4,11 mmol/L ([95%-KI] = [-16,07; 7,85]; p = 0,4816) für die auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F-Mutationsgruppe. Insgesamt wird die Effektmodifikation daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: Pulmonale Exazerbationen – RCT

Studie VX20-121-103

Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 52 zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-116: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Pulmonale Exazerbationen				
Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0493)	Ja		Nein	
N	250	241	39	43
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	54 (21,6)	49 (20,3)	5 (12,8)	12 (27,9)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,9167 (0,6493; 1,2943)		2,4200 (0,9264; 6,3216)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,6213		0,0712	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,9105 (0,5850; 1,4171)		3,0319 (0,8864; 10,3705)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,6779		0,0771	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0048 (-0,0783; 0,0688)		N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	0,8990		N/C	
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird				

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. a: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist ein Log-Binomial-Modell. b: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist eine Binomialverteilung mit Logit-Link. c: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist eine Binomialverteilung mit Identity-Link. N/C: Modell konvergierte nicht. Quelle: Tabelle 2.4.1.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205).				

Subgruppenanalyse nach vorheriger Anwendung eines CFTR-Modulators

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich sowohl für die Patientinnen und Patienten mit vorheriger Anwendung eines CFTR-Modulators (p = 0,6213) als auch für die Patientinnen und Patienten ohne vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators (p = 0,0712), wie auch in der Analyse über die Gesamtpopulation, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft wird.

Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 52 zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Genotyp-Gruppe. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation								
Genotyp-Gruppe (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0426)	**F/F**		**F/G**		**F/RF**		**auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F**	
N	224	222	20	19	23	23	22	20
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	5 (2,2)	14 (6,3)	1 (5,0)	0	2 (8,7)	0	1 (4,5)	0
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	2,5751 (0,9341; 7,0992)		0,0000 (-; -)		0,0000 (-; -)		0,0000 (-; -)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[a]	0,0675		NA		NA		NA	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	2,6604 (0,9296; 7,6139)		0,0000 (-; -)		0,0000 (-; -)		0,0000 (-; -)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[b]	0,0682		NA		NA		NA	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0344 (-0,0076; 0,0765)		N/C		N/C		N/C	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit[c]	0,1085		N/C		N/C		N/C	
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 52 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird								

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. a: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist ein Log-Binomial-Modell. b: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist eine Binomialverteilung mit Logit-Link. c: In das Generalized Linear Model (GLM) gehen die Behandlungsgruppe, Alter zum Screening (<18 vs ≥18 Jahre), FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als Kovariablen ein. Das verwendete Modell ist eine Binomialverteilung mit Identity-Link. NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar. N/C: Modell konvergierte nicht. Quelle: Tabelle 2.4.1.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205).								

Subgruppenanalyse nach Genotyp-Gruppe

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich sowohl bei den Patientinnen und Patienten mit F/F-Genotyp (p = 0,0675), als auch bei den Genotyp-Gruppen F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F, für die aufgrund der geringen Ereigniszahl weder relatives Risiko noch p-Wert berechnet werden konnte, wie auch in der Analyse über die Gesamtpopulation, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.4 Subgruppenanalysen: Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores – RCT

Studie VX20-121-102

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI z-Scores zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung des BMI z-Scores				
Region (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0050)	**Nordamerika**		**Rest der Welt**	
N	20	13	21	21
Baseline				
n	20	11	20	21
MW (SD)	0,11 (0,97)	0,09 (0,93)	-0,39 (0,71)	-0,60 (1,11)
Woche 52				
n	16	10	16	18
MW (SD)	0,10 (0,97)	0,21 (0,75)	-0,38 (0,58)	-0,30 (1,02)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	16	10	16	18
MW (SD)	-0,13 (0,60)	0,04 (0,45)	0,08 (0,44)	0,42 (0,45)
Absolute Veränderung zu Woche 52 (MMRM)				
n	16	10	16	17
LS MW (SE)	-0,22 (0,16)	0,02 (0,20)	0,01 (0,11)	0,39 (0,11)
95%-KI des LS MW	(-0,55; 0,11)	(-0,40; 0,45)	(-0,21; 0,24)	(0,16; 0,61)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,1753	0,9087	0,9040	0,0014

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,25 (-0,29; 0,78)		0,37 (0,06; 0,69)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,3516		0,0224	
Hedges' g (SE)	0,37 (0,39)		0,81 (0,35)	
Hedges' 95%-KI	(-0,44; 1,19)		(0,09; 1,54)	
Hedges' p-Wert	0,3529		0,0284	

N ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten des FAS mit einem Alter ≤20 Jahre zu Baseline.

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX/TEZ) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: Tabelle 1.2.2.3.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Subgruppenanalyse nach Region

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI z-Scores bis Woche 52 der Studie VX20-121-102 zeigte sich für die nordamerikanischen Patientinnen und Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied des BMI z-Scores zwischen den Behandlungen. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug 0,25 ([95%-KI] = [-0,29; 0,78]); p = 0,3516). Bei den Patientinnen und Patienten aus dem Rest der Welt gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ, die LS-Mittelwertdifferenz betrug 0,37 ([95%-KI] = [0,06; 0,69]; p = 0,0224). Der Hedges' g-Wert lag bei 0,81 ([95%-KI] = [0,09; 1,54]; p = 0,0284). Da das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag und die Effekte in beiden Subgruppen gleichgerichtet waren, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.5 Subgruppenanalysen: Morbidität: Symptomatik anhand des CFQ-R-Fragebogens – RCT

Studie VX20-121-103

Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline zeigte sich für die Domäne Gewichtsprobleme eine statistisch signifikante Effektmodifikation

hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)				
Region (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0303)	**Nordamerika**		**Rest der Welt**	
N	100	111	175	158
Baseline				
n	99	108	167	158
MW (SD)	89,56 (22,16)	84,26 (28,99)	87,82 (25,18)	84,39 (25,70)
Woche 52				
n	98	101	168	149
MW (SD)	92,52 (20,60)	82,84 (31,13)	83,93 (28,72)	85,23 (25,81)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	97	98	160	149
MW (SD)	3,44 (20,12)	-2,72 (23,29)	-5,00 (23,41)	1,57 (21,34)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	95	104	161	150
LS MW (SE)	1,34 (1,76)	-0,41 (1,68)	-4,77 (1,47)	1,55 (1,52)
95%-KI des LS MW	(-2,14; 4,82)	(-3,72; 2,90)	(-7,66; -1,88)	(-1,45; 4,55)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,4496	0,8061	0,0013	0,3096
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-1,75 (-6,56; 3,06)		6,32 (2,15; 10,49)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,4742		0,0031	
Hedges' g (SE)	-0,10 (0,14)		0,34 (0,11)	
Hedges' 95%-KI	(-0,38; 0,18)		(0,11; 0,56)	
Hedges' p-Wert	0,4736		0,0032	
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.				

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt. Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.2.9.3.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)				

Subgruppenanalyse nach Region

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) der Studie VX20-121-103 zeigte sich für die nordamerikanischen Patientinnen und Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug -1,75 (95% KI = [-6,56; 3,06]); p = 0,4742). Bei den Patientinnen und Patienten aus dem Rest der Welt gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ in der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R, die LS-Mittelwertdifferenz betrug 6,32 ([95%-KI] = [2,15; 10,49]; p = 0,0031). Der Hedges' g-Wert betrug 0,34 ([95%-KI] = [0,11; 0,56]; p = 0,0032). Da das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag und es keine medizinische Rationale für eine voneinander abweichende Wirksamkeit der Therapien hinsichtlich der von den Patientinnen und Patienten unterschiedlicher regionaler Herkunft berichteten Gewichtsprobleme existiert, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.11.6 Subgruppenanalyse: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R-Fragebogens – RCT

Studie VX20-121-102

Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline zeigte sich für die Domäne Gefühlslage eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter zu Screening. Für die Domäne Rollenfunktion zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht und für die Domäne Therapiebelastung zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Schweißchloridkonzentration zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-120: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Gefühlslage, Therapiebelastung und Rollenfunktion bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)				
Alter zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0116)	**<18 Jahre**		**≥18 Jahre**	
N	31	26	171	170
Baseline				
n	29	25	168	167
MW (SD)	77,76 (17,47)	86,03 (13,30)	81,31 (18,43)	81,68 (17,96)
Woche 52				
n	28	25	165	159
MW (SD)	83,57 (15,30)	82,43 (17,05)	80,85 (19,12)	82,98 (15,92)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	27	24	162	156
MW (SD)	5,12 (13,03)	-3,06 (12,60)	-0,45 (12,61)	1,88 (13,33)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	28	23	164	163
LS MW (SE)	5,66 (1,93)	-1,50 (2,13)	-0,52 (0,87)	1,27 (0,88)
95%-KI des LS MW	(1,78; 9,55)	(-5,78; 2,78)	(-2,24; 1,20)	(-0,45; 3,00)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0052	0,4832	0,5530	0,1479
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-7,17 (-12,98; -1,36)		1,79 (-0,65; 4,23)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0166		0,1490	
Hedges' g (SE)	-0,69 (0,29)		0,16 (0,11)	
Hedges' 95%-KI	(-1,26; -0,12)		(-0,06; 0,38)	
Hedges' p-Wert	0,0193		0,1494	

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)				
Schweißchloridkonzentration zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests p = 0,0457)	**<30 mmol/L**		**≥30 mmol/L**	
N	19	17	182	177
Baseline				
n	19	16	177	174
MW (SD)	70,18 (18,90)	72,92 (15,70)	70,31 (20,26)	72,29 (20,19)
Woche 52				
n	18	14	174	169
MW (SD)	74,69 (18,98)	68,25 (20,37)	73,44 (20,02)	76,92 (18,78)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	18	13	170	166
MW (SD)	4,32 (6,75)	-3,42 (13,13)	3,01 (16,74)	5,02 (15,50)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	19	16	173	170
LS MW (SE)	2,58 (2,19)	-4,80 (2,43)	1,56 (0,98)	2,92 (0,99)
95%-KI des LS MW	(-1,94; 7,10)	(-9,79; 0,19)	(-0,38; 3,49)	(0,96; 4,87)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,2504	0,0588	0,1143	0,0036
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-7,38 (-14,21; -0,55)		1,36 (-1,39; 4,11)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0352		0,3320	
Hedges' g (SE)	-0,75 (0,34)		0,10 (0,11)	
Hedges' 95%-KI	(-1,45; -0,05)		(-0,11; 0,32)	
Hedges' p-Wert	0,0364		0,3321	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)				
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0355)	**Männlich**		**Weiblich**	
N	112	115	80	75
Baseline				
n	109	113	80	73
MW (SD)	88,07 (17,36)	89,16 (13,81)	87,08 (16,40)	84,59 (18,14)

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
Woche 52				
n	107	111	76	68
MW (SD)	89,64 (14,29)	88,96 (15,50)	87,61 (15,43)	88,36 (13,59)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	104	109	76	66
MW (SD)	1,36 (10,71)	0,08 (12,24)	0,66 (14,26)	4,67 (17,67)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	106	113	78	68
LS MW (SE)	-0,04 (1,01)	0,44 (0,98)	-1,14 (1,53)	3,52 (1,65)
95%-KI des LS MW	(-2,02; 1,95)	(-1,49; 2,37)	(-4,18; 1,89)	(0,26; 6,77)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,9709	0,6552	0,4570	0,0344
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	0,47 (-2,30; 3,25)		4,66 (0,21; 9,11)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,7364		0,0403	
Hedges' g (SE)	0,05 (0,13)		0,34 (0,17)	
Hedges' 95%-KI	(-0,22; 0,31)		(0,01; 0,67)	
Hedges' p-Wert	0,7359		0,0416	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Für das Subgruppenmerkmal Alter zu Screening, wurde die Kovariable Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre) aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.2.9.3.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-102 (204)

Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version) bis Woche 52 der Studie VX20-121-102 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter zu Screening <18 Jahre ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug -7,17 ([95%-KI] = [-12,98; -1,36]; p = 0,0166). Der Hedges' g-Wert lag bei -0,69 (95% KI = [-1,26; -0,12]); p = 0,0193). Bei den Patientinnen und Patienten mit einem Alter zu Screening ≥18 Jahre gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in der Domäne Gefühlslage des CFQ-R, die LS-Mittelwertdifferenz betrug 1,79 ([95%-KI] = [-0,65; 4,23]; p = 0,1490).

Hierbei ist zu beachten, dass in der Subgruppe Alter zu Screening <18 Jahre die Patientinnen und Patienten, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden, bereits zu Baseline eine mittlere Punktzahl von 86,03 in der Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version) aufwiesen und damit fast 10 Punkte über der mittleren Punktzahl der IVA/TEZ/ELX-Gruppe lagen (77,76 Punkte). Da die hohe mittlere Punktzahl zu Baseline der unter 18-jährigen Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe kaum Raum für weitere Verbesserungen zuließ und das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppenanalyse nach Schweißchloridkonzentration zu Baseline

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version) bis Woche 52 der Studie VX20-121-102 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline <30 mmol/L ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug -7,38 ([95%-KI] = [-14,21; -0,55]; p = 0,0352). Der Hedges' g-Wert lag bei -0,75 ([95%-KI] = [-1,45; -0,05]); p = 0,0364). Bei den Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline ≥30 mmol/L gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R, die LS-Mittelwertdifferenz betrug 1,36 ([95%-KI] = [-1,39; 4,11]; p = 0,3320).

Da in die Analyse der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L in beiden Studienarmen nur wenige Beobachtungen eingingen (19 Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 17 Patientinnen und Patienten der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) und das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. Dabei ist auch zu beachten, dass der innerhalb der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline <30 mmol/L beobachtete Effekt im Gegensatz zu den in dieser Subgruppe beim Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) beobachteten Ergebnissen steht.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Hinsichtlich des Endpunkts absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene) bis Woche 52 der Studie VX20-121-102 zeigte sich für männliche Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug 0,47 ([95%-KI] = [-2,30; 3,25]; p = 0,7364). Bei den Patientinnen gab es einen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ in der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R, die LS-Mittelwertdifferenz betrug 4,66 ([95%-KI] = [0,21; 9,11]; p = 0,0403). Der Hedges' g-Wert lag bei 0,34 (95% KI = [0,01; 0,67]); p = 0,0416). Da das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag und es in beiden Subgruppen einen gleichgerichteten Effekt bezüglich der CFQ-R Domäne Rollenfunktion gab, wird die Effektmodifikation ebenfalls als nicht fazitrelevant eingestuft.

Studie VX20-121-103

Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline zeigte sich für die Domäne Körperbild eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht. Für die Domäne Gefühlslage zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators und für die Domäne Therapiebelastung hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Gefühlslage und Therapiebelastung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (gepoolte Patienten-Version)				
Geschlecht (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0161)	**Männlich**		**Weiblich**	
N	144	149	145	135
Baseline				
n	140	146	142	134
MW (SD)	73,97 (24,89)	78,23 (22,90)	77,62 (22,30)	79,02 (19,73)
Woche 52				
n	139	143	138	122
MW (SD)	78,34 (21,04)	78,40 (23,73)	78,90 (21,20)	80,97 (19,40)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	135	140	135	121
MW (SD)	4,44 (15,49)	0,79 (15,18)	0,58 (18,38)	1,93 (17,90)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	130	139	140	129

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
LS MW (SE)	3,75 (1,09)	0,15 (1,05)	1,36 (1,16)	1,88 (1,21)
95%-KI des LS MW	(1,61; 5,90)	(-1,92; 2,23)	(-0,94; 3,65)	(-0,50; 4,27)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0007	0,8835	0,2452	0,1215
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-3,60 (-6,60; -0,60)		0,53 (-2,81; 3,86)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0190		0,7559	
Hedges' g (SE)	-0,29 (0,12)		0,04 (0,12)	
Hedges' 95%-KI	(-0,53; -0,05)		(-0,20; 0,28)	
Hedges' p-Wert	0,0190		0,7543	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)				
Vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0475)	**Ja**		**Nein**	
N	250	241	39	43
Baseline				
n	243	237	39	43
MW (SD)	81,49 (16,49)	82,62 (17,43)	83,82 (15,33)	76,96 (18,99)
Woche 52				
n	241	224	36	41
MW (SD)	81,58 (17,17)	82,47 (17,73)	82,38 (15,87)	78,76 (20,91)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	234	220	36	41
MW (SD)	-0,06 (14,41)	-0,08 (13,73)	-2,31 (10,92)	2,60 (18,69)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	233	229	37	39
LS MW (SE)	0,62 (0,67)	-0,59 (0,68)	-1,61 (2,33)	0,64 (2,25)
95%-KI des LS MW	(-0,70; 1,94)	(-1,93; 0,74)	(-6,26; 3,05)	(-3,85; 5,12)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,3581	0,3825	0,4937	0,7778
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-1,21 (-3,09; 0,67)		2,24 (-4,34; 8,83)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs.	0,2055		0,4992	

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit				
Hedges' g (SE)	-0,12 (0,09)		0,16 (0,23)	
Hedges' 95%-KI	(-0,30; 0,06)		(-0,30; 0,61)	
Hedges' p-Wert	0,2057		0,4917	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)				
Alter zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0150)	**<18 Jahre**		**≥18 Jahre**	
N	38	41	251	243
Baseline				
n	37	40	245	240
MW (SD)	72,07 (18,82)	76,11 (17,89)	70,07 (19,89)	70,93 (19,19)
Woche 52				
n	33	35	244	230
MW (SD)	79,80 (18,31)	80,63 (16,69)	72,63 (20,02)	75,22 (19,63)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	32	34	238	227
MW (SD)	7,64 (19,84)	2,29 (19,87)	2,80 (16,06)	4,70 (14,47)
Absolute Veränderung bis Woche 52 (MMRM)				
n	33	38	237	230
LS MW (SE)	5,16 (2,60)	0,28 (2,46)	1,67 (0,80)	2,95 (0,81)
95%-KI des LS MW	(-0,04; 10,36)	(-4,65; 5,20)	(0,10; 3,24)	(1,36; 4,54)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,0516	0,9113	0,0373	0,0003
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	-4,89 (-12,10; 2,33)		1,28 (-0,96; 3,52)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1806		0,2608	
Hedges' g (SE)	-0,32 (0,24)		0,10 (0,09)	
Hedges' 95%-KI	(-0,79; 0,15)		(-0,08; 0,29)	
Hedges' p-Wert	0,1803		0,2605	

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung, die Visite, Alter zu Screening (<18 Jahre, ≥18 Jahre), Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) und die Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein. Für das Subgruppenmerkmal Alter zu Screening wurde das Alter als Kovariable aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 52 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16, 24 und 52 geschätzt. Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist. Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.2.9.3.2 und 2.2.2.9.3.2.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)				

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (gepoolte Patienten-Version) bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich für männliche Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Die LS-Mittelwertdifferenz betrug -3,60 ([95%-KI] = [-6,60; -0,60]; p = 0,0190). Der Hedges' g-Wert lag bei -0,29 ([95%-KI] = [-0,53; -0,05]); p = 0,0190). Bei den Patientinnen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in der Domäne Körperbild des CFQ-R, die LS-Mittelwertdifferenz betrug 0,53 ([95%-KI] = [-2,81; 3,86]; p = 0,7559).

Da das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI der Analyse der männlichen Patienten nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppenanalyse nach vorheriger Anwendung eines CFTR-Modulators

Hinsichtlich des Endpunkts absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version) bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich sowohl bei Patientinnen und Patienten mit vorheriger Anwendung eines CFTR-Modulators (p = 0,2055) als auch bei jenen ohne vorherige Anwendung eines CFTR-Modulators (p = 0,4992) wie auch in der Analyse über die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft wird.

Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening

Hinsichtlich des Endpunkts absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version) bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Alter zu Screening <18 Jahre (p = 0,1806) und als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Alter zu Screening ≥18 Jahre (p = 0,2608) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft wird.

4.3.1.3.11.7 Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des TSQM – RCT

Studie VX20-121-103

Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline zeigen sich statistisch signifikante Effektmodifikationen in der Domäne Wirksamkeit hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Schweißchloridkonzentration zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline für die Domäne Wirksamkeit bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM für die Domäne Wirksamkeit				
Schweißchloridkonzentration zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0409)	**<30 mmol/L**		**≥30 mmol/L**	
N	8	11	28	30
Baseline				
n	8	10	25	28
MW (SD)	90,28 (13,85)	71,11 (22,95)	79,11 (17,88)	82,14 (14,84)
Woche 52				
n	8	10	25	29
MW (SD)	96,53 (6,60)	88,89 (17,57)	85,11 (17,03)	80,08 (19,78)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52				
n	8	9	23	27
MW (SD)	6,25 (11,67)	16,05 (20,50)	4,83 (24,69)	-1,23 (17,86)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 52 (MMRM)				
n	8	9	23	27
LS MW (SE)	1,82 (6,97)	19,99 (6,43)	5,02 (4,48)	-1,40 (4,13)
95%-KI des LS MW	(-13,72; 17,35)	(5,66; 34,32)	(-4,02; 14,06)	(-9,72; 6,93)
p-Wert innerhalb der Behandlung	0,7998	0,0111	0,2690	0,7369
Δ LS MW (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), 95%-KI	18,17 (-6,58; 42,93)		-6,42 (-18,87; 6,04)	

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,1329		0,3046	
Hedges' g (SE)	0,88 (0,49)		-0,29 (0,28)	
Hedges' 95%-KI	(-0,15; 1,92)		(-0,86; 0,27)	
Hedges' p-Wert	0,0884		0,3003	

N ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten im FAS, die zum Zeitpunkt der Einwilligung <18 Jahre alt waren.

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet ausschließlich Daten von Woche 52. In das Modell gehen die Behandlung und der Genotyp (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline und Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariablen ein.

Die SMD ist die LS-Mittelwertdifferenz (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX) geteilt durch die gepoolte SD. Das Hedges' g ist das Produkt aus SMD und dem Korrekturfaktor 1-3/(4m-1), wobei m der Freiheitsgrad ist.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.2.2.12.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-103 (205)

Subgruppenanalyse nach Schweißchloridkonzentration zu Baseline

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline für die Domäne Wirksamkeit bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich für die Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L (p = 0,1329) und ≥30 mmol/L (p = 0,3046) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft wird.

4.3.1.3.11.8 Subgruppenanalysen: Sicherheit/ Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – RCT

Studie VX20-121-102

Für die Endpunkte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE und Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3), zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Schweißchloridkonzentration zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-123: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/ Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE				
Schweißchloridkonzentration zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0264)	**<30 mmol/L**		**≥30 mmol/L**	
N	19	17	182	177
n (%)	1 (5,26)	5 (29,41)	21 (11,54)	15 (8,47)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	5,5882 (0,7231; 43,1879)		0,7345 (0,3914; 1,3783)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0991		0,3366	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	7,5000 (0,7765; 72,4419)		0,7099 (0,3534; 1,4260)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0816		0,3357	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,2415 (0,0028; 0,4802)		-0,0306 (-0,0926; 0,0313)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0474		0,3324	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)				
Schweißchloridkonzentration zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0136)	**<30 mmol/L**		**≥30 mmol/L**	
N	19	17	182	177
n (%)	0	4 (23,53)	14 (7,69)	13 (7,34)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	NA		0,9548 (0,4620; 1,9734)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA		0,9006	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	NA		0,9512 (0,4339; 2,0854)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs.	NA		0,9006	

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit				
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,2353 (0,0337; 0,4369)		-0,0035 (-0,0580; 0,0511)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0222		0,9006	
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtrate der UE ausgeschlossen. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle. NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.3.2.2.2 und Tabelle 1.3.2.3.2 aus der Zusatzanalyse für Studie VX20-121-102 (204)				

Subgruppenanalyse nach Schweißchloridkonzentration zu Baseline

Für den Endpunkt Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SUE bis Woche 52 der Studie VX20-121-102 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline <30 mmol/L (p = 0,0991) und ≥30 mmol/L (p = 0,3366) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft wird.

Auch für den Endpunkt Anzahl an Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) bis Woche 52 der Studie VX20-121-102 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline <30 mmol/L (p = NA) und ≥30 mmol/L (p = 0,9006) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L mit schweren UE (Grad ≥3) konnte das RR nicht berechnet werden. Die Risikodifferenz von 0,2353 ([95%-KI] = [0,0337; 0,4369]; p = 0,0222) war zwar statistisch signifikant, ist jedoch als absolutes Maß (17) und aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht aussagekräftig und somit nicht fazitrelevant.

Studie VX20-121-103

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Alter zu Screening. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-124: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/ Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE				
Alter zu Screening (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0336)	**<18 Jahre**		**≥18 Jahre**	
N	38	41	251	243
n (%)	7 (18,42)	1 (2,44)	26 (10,36)	22 (9,05)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,1324 (0,0171; 1,0267)		0,8740 (0,5095; 1,4993)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0530		0,6248	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,1107 (0,0129; 0,9477)		0,8615 (0,4740; 1,5655)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0445		0,6246	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,1598 (-0,2918; -0,0278)		-0,0131 (-0,0652; 0,0391)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0176		0,6240	

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtrate der UE ausgeschlossen.

Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle.

NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.3.2.3.2 aus der Zusatzanalyse für Studie VX20-121-103 (205)

Subgruppenanalyse nach Alter zu Screening

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich für Patientinnen und Patienten mit einem Alter zum Screening <18 Jahre ($p = 0,0530$) und ≥18 Jahre ($p = 0,6248$) jeweils kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft wird.

4.3.1.3.11.9 Subgruppenanalysen: Sicherheit/ Verträglichkeit: UE nach SOC und PT– RCT

Studie VX20-121-102

Für den Endpunkt UE nach SOC und PT zeigte sich in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, im PT „Sinus Sekretstauung“ eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals FEV_1% zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/ Verträglichkeit: UE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-102)

Studie VX20-121-102	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT				
FEV_1% zu Baseline (p-Wert des Interaktionstests: p = 0,0111)	**<70%**		**≥70%**	
N	114	101	87	92
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Sinus Sekretstauung, n (%)	0	7 (6,93)	5 (5,75)	7 (7,61)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	NA		1,3239 (0,4365; 4,0155)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA		0,6201	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	NA		1,3506 (0,4121; 4,4265)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA		0,6197	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0693 (0,0198; 0,1188)		0,0186 (-0,0544; 0,0916)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0061		0,6171	
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.				

Studie VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtrate der UE ausgeschlossen. Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle. NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.3.2.1.2 aus der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-102 (204)				

Subgruppenanalyse nach FEV_1% zu Baseline

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 52 der Studie VX20-121-102 zeigte sich in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, PT Sinus Sekretstauung für Patientinnen und Patienten mit einem FEV_1% zu Baseline ≥70% (p = 0,6201) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem FEV_1% zu Baseline <70%, bei denen der PT Sinus Sekretstauung auftrat, konnte das RR nicht berechnet werden. Die Risikodifferenz von 0,0693 ([95%-KI] = [0,0198; 0,1188]; p = 0,0061) war zwar statistisch signifikant, ist jedoch als absolutes Maß (17) und aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht aussagekräftig und somit nicht fazitrelevant.

Studie VX20-121-103

Für den Endpunkt UE nach SOC und PT zeigte sich in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, im PT „Sinusitis“ und in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, im PT „Ausschlag“ statistisch signifikante Effektmodifikationen hinsichtlich der Subgruppenmerkmale Schweißchloridkonzentration zu Baseline und FEV_1% zu Baseline. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/ Verträglichkeit: UE nach SOC und PT bis Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX20-121-103)

Studie VX20-121-103	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ	IVA/TEZ/ELX	D-IVA/TEZ VNZ
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT				
Schweißchloridkonzentration zu Baseline (p-Wert des Interaktionstest: p = 0,0240)	**<30 mmol/L**		**≥30 mmol/L**	
N	80	72	202	210
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Sinusitis, n (%)	8 (10,00)	0	18 (8,91)	9 (4,29)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,0000 (-; -)		0,4810 (0,2212; 1,0455)	

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA		0,0647	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,0000 (-; -)		0,4577 (0,2006; 1,0442)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	NA		0,0633	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,1000 (-0,1657; -0,0343)		-0,0463 (-0,0941; 0,0016)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,0029		0,0584	
FEV1% zu Baseline (p-Wert des Interaktionstest: p = 0,0419)	**<70 %**		**≥70 %**	
N	167	154	119	125
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Ausschlag, n (%)	11 (6,59)	12 (7,79)	2 (1,68)	12 (9,60)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	1,1830 (0,5378; 2,6022)		5,7120 (1,3058; 24,9861)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6761		0,0206	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	1,1985 (0,5127; 2,8015)		6,2124 (1,3599; 28,3790)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,676		0,0184	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	0,0121 (-0,0446; 0,0687)		0,0792 (0,0226; 0,1358)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,6766		0,0061	

Studie VX20-121-103	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**	**IVA/TEZ/ELX**	**D-IVA/TEZ VNZ**
Schweißchloridkonzentration zu Baseline (p-Wert des Interaktionstest: p = 0,0084)	**<30 mmol/L**		**≥30 mmol/L**	
N	80	72	202	210
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Ausschlag, n (%)	7 (8,75)	3 (4,17)	6 (2,97)	22 (10,48)
Relatives Risiko (RR) (95%-KI)	0,4762 (0,1279; 1,7728)		3,5270 (1,4603; 8,5184)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2686		0,0051	
Odds Ratio (OR) (95%-KI)	0,4534 (0,1127; 1,8240)		3,8227 (1,5164; 9,6365)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2654		0,0045	
Risikodifferenz (RD) (95%-KI)	-0,0458 (-0,1231; 0,0314)		0,0751 (0,0275; 0,1226)	
Zweiseitiger p-Wert (D-IVA/TEZ/VNZ vs. IVA/TEZ/ELX), Überlegenheit	0,2448		0,0020	

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtrate der UE ausgeschlossen.

Die Berechnung des Behandlungseffekts anhand des RR, OR und der RD erfolgt mittels einer 2x2-Kontingenztabelle.

NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 2.3.2.1.2 aus der Zusatzanalysen für Studie VX20-121-103 (205)

Subgruppenanalyse nach Schweißchloridkonzentration zu Baseline - PT Sinusitis

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 52 der Studie VX20-121-103 zeigte sich in der SOC Infektionen und parasitären Erkrankungen, PT Sinusitis für Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline ≥30 mmol/L (p = 0,0647) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Zudem ist die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline <30 mmol/L, bei denen der PT Sinusitis auftrat, stark eingeschränkt und das RR konnte nicht geschätzt werden (p = NA). Die Risikodifferenz

von -0,1000 ([95%-KI] = [-0,1657; -0,0343]; p = 0,0029) war zwar statistisch signifikant, ist jedoch als absolutes Maß (17) und aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht aussagekräftig und somit nicht fazitrelevant.

Subgruppenanalyse nach FEV_1% zu Baseline

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Ausschlag zeigte sich für die Patientinnen und Patienten mit einem FEV_1%-Wert zu Baseline <70% kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (p = 0,6761). Bei den Patientinnen und Patienten mit einem FEV_1%-Wert zu Baseline ≥70% gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Das RR betrug 5,7120 ([95%-KI] = [1,3058; 24,9861]; p = 0,0206). Auch hierbei ist zu beachten, dass es sich um ein initiationsbedingtes Ereignis handelt, welches nur in dem ersten Monat der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ häufiger auftrat als mit IVA/TEZ/ELX, da die Initiation mit IVA/TEZ/ELX durch die Run-in-Phase der Studie bereits abgeschlossen war. Im weiteren Verlauf der Studie konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (5). Zudem existiert keine plausible medizinische Rationale, die einen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Ausschlag in Abhängigkeit vom FEV_1% zu Baseline nahelegt. Daher wird auch diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppenanalyse nach Schweißchloridkonzentration zu Baseline - PT Ausschlag

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT Ausschlag zeigte sich für die Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline <30 mmol/L kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (p = 0,2686). Bei den Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration zu Baseline ≥30 mmol/L gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von IVA/TEZ/ELX. Das RR betrug 3,5270 ([95%-KI] = [1,4603; 8,5184]; p = 0,0051). Bei dem Unterschied zwischen den Behandlungen in der Häufigkeit des Auftretens des PT Ausschlag ist jedoch generell zu beachten, dass nur in dem ersten Monat der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ initiationsbedingt mehr Hautausschlag auftrat als mit IVA/TEZ/ELX, da die Initiation mit IVA/TEZ/ELX durch die Run-in-Phase der Studie bereits abgeschlossen war. Im weiteren Verlauf der Studie konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (5). Zudem existiert auch keine plausible medizinische Rationale, die einen Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Ausschlag in Abhängigkeit von der Schweißchloridkonzentration zu Baseline nahelegt. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- beziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-127: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-128: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-129: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt4.3.1.3)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche auf Basis einer RCT einbezogen werden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-133: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-135: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien einbezogen werden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Da die im Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren einschloss und für Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren keine RCT identifiziert wurde, wurde eine Recherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit Kindern zwischen 6 und 11 Jahren durchgeführt, um das Anwendungsgebiet vollständig abzudecken.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-136: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel					
VX21-121-105	ja	ja	laufend	24 Wochen	Deutivacaftor/ Tezacaftor/Vanzacaftor
VX22-121-106	ja	ja	laufend	Teil A: 96 Wochen (abgeschlossen) Teil B: 96 Wochen	Deutivacaftor/ Tezacaftor/Vanzacaftor
Weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie					
VX18-445-106	nein	ja	abgeschlossen	Teil A: 15 Tage Teil B: 24 Wochen	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor
VX19-445-107	nein	ja	abgeschlossen	192 Wochen	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor
VX19-445-116	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor Placebo
VX20-445-119	nein	ja	abgeschlossen	96 Wochen	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor
VX21-445-124	nein	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor Placebo
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle 4-136 gibt den Stand zum 27.05.2026 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-136 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-137: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	
VX18-445-106 VX19-445-107 VX19-445-116 VX20-445-119 VX21-445-124	In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurden alle Teilnehmenden, die zu Beginn der Studie nicht bereits eine stabile Behandlung mit IVA/TEZ/ELX erhielten, zunächst vor Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ während der 28-tägigen Run-in-Phase gewichtsabhängig mit IVA/TEZ/ELX behandelt. Somit hatten alle Patientinnen und Patienten der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) eine mindestens 28-tägige Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX erfahren, die entsprechende Auswirkungen auf die krankheitsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Baseline hatte. Diese Vorbehandlung war jedoch nicht Bestandteil der identifizierten und in Tabelle 4-136 aufgeführten Studien mit der zVT IVA/TEZ/ELX, sodass die Patientenpopulationen der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und der aufgeführten Studien mit der zVT IVA/TEZ/ELX zu Baseline nicht ausreichend vergleichbar waren, um indirekte Vergleiche durchzuführen. Aus diesem Grund wurden die gelisteten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

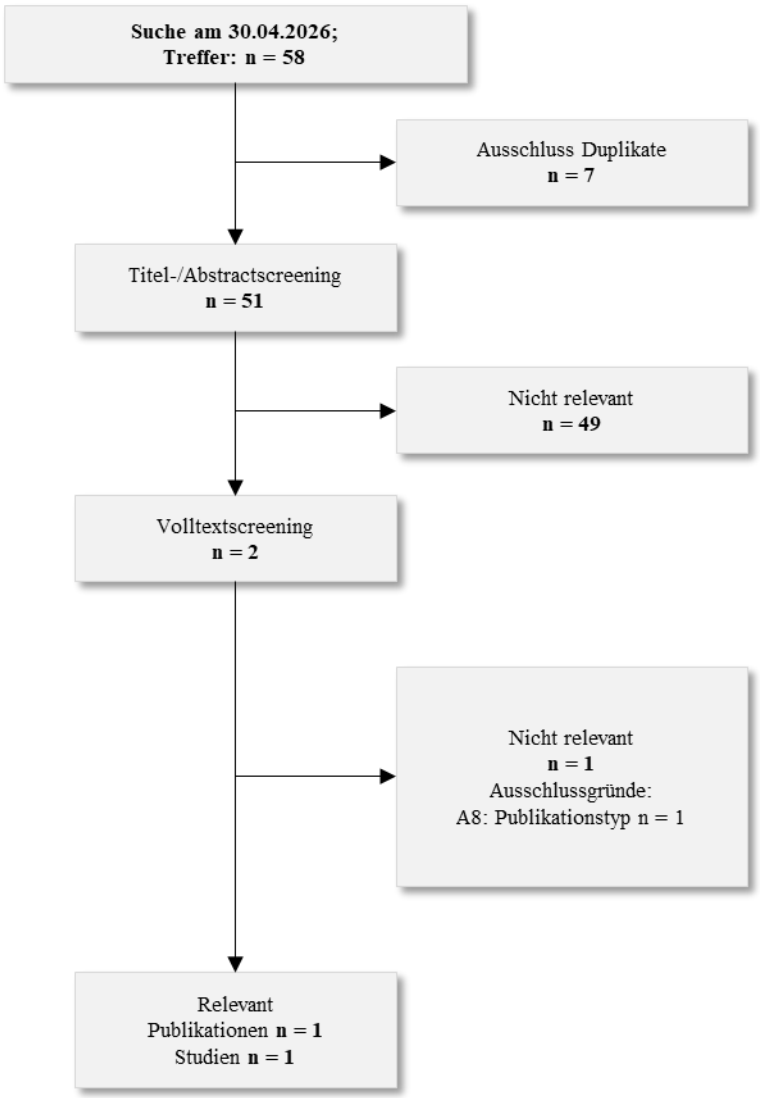


Abbildung 4-63: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) wurde am 30.04.2026 durchgeführt und erzielte insgesamt 58 Treffer. Nach

Ausschluss der Duplikate (n=7) verblieben 51 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 49 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebenen 2 Treffer wurden im Volltext gesichtet und ein Treffer davon aufgrund eines anderen Publikationstyps als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Somit verblieb eine relevante Publikation, Hoppe et al., 2025 (67), welche der Einzelstudie VX21-121-105 zugeordnet werden konnte (Abbildung 4-63).

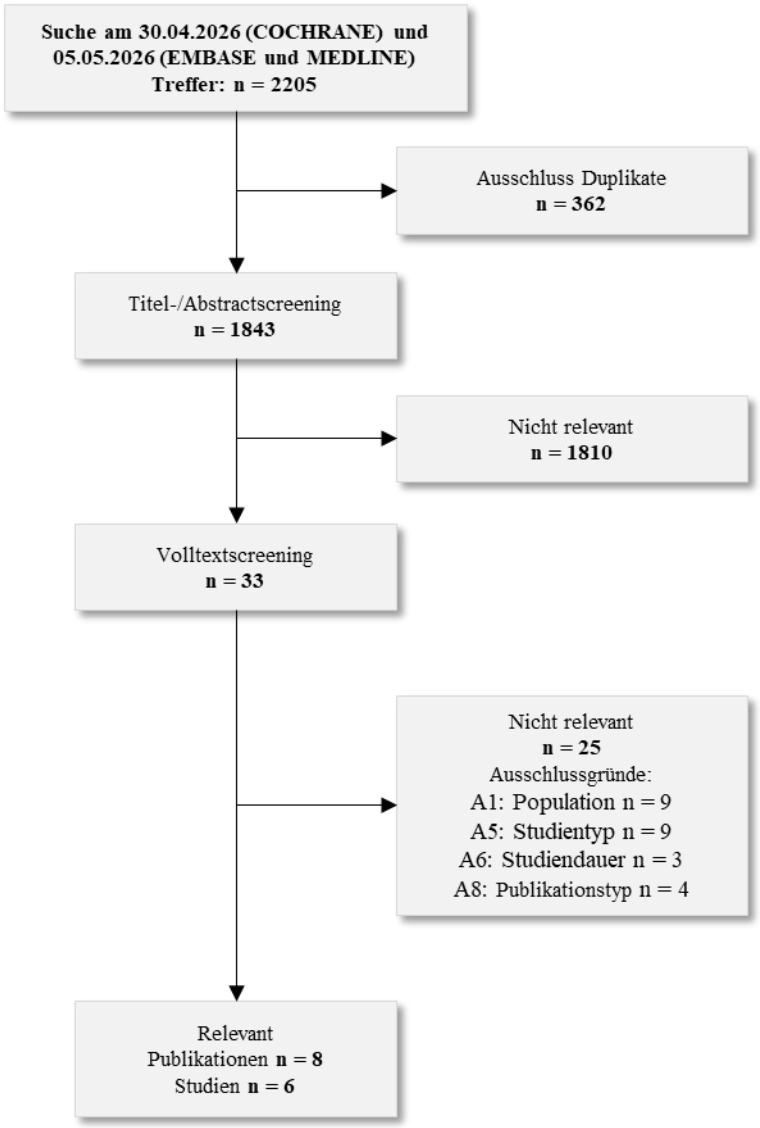


Abbildung 4-64: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zVT (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren) wurde am 30.04.2026 in der COCHRANE Datenbank und am 05.05.2026 in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE durchgeführt und erzielte insgesamt 2.205 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=362) verblieben 1.843 Treffer, welche unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden 1.810 Treffer als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbliebenen 33 Treffer wurden im Volltext gesichtet und 25 davon als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Dabei wurden 9 Treffer aufgrund einer anderen Population ausgeschlossen, 9 Treffer wurden aufgrund eines anderen Studientyps ausgeschlossen, 3 Treffer aufgrund einer anderen Studiendauer und 4 Treffer aufgrund eines anderen Publikationstyps. Somit verblieben 8 relevante Publikationen, welche 5 Einzelstudien und einer Studienregisterauswertung zugeordnet werden konnten: Zemanick et al., 2021 (VX18-445-106) (211), Wainwright et al., 2023 (VX19-445-107) (212) und Wainwright et al., 2025 (VX19-445-107) (213), Mall et al., 2022 (VX19-445-116) (214), Mall et al., 2025 (VX20-445-119) (215), Pittman et al., 2025 (PROMISE) (216), Dillenhöfer et al., 2026 (Registerauswertung) (217) und Boni et al., 2025 (Prospektive monozentrische Studie des Bambino-Gesù-Kinderkrankenhauses) (218) (Abbildung 4-64).

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurden alle Teilnehmenden, die zu Beginn der Studie nicht bereits eine stabile Behandlung mit IVA/TEZ/ELX erhielten, zunächst vor Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ während der 28-tägigen Run-in-Phase gewichtsabhängig mit IVA/TEZ/ELX behandelt. Somit hatten alle Patientinnen und Patienten der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) eine mindestens 28-tägige Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX erfahren, die entsprechende Auswirkungen auf die krankheitsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Baseline hatte. Diese Vorbehandlung war jedoch nicht Bestandteil der identifizierten und in Abbildung 4-64 aufgeführten Studien mit der zVT IVA/TEZ/ELX, sodass die Patientenpopulationen der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und der aufgeführten Studien mit der zVT IVA/TEZ/ELX zu Baseline nicht ausreichend vergleichbar waren, um indirekte Vergleiche durchzuführen. Aus diesem Grund wurden die oben genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-136) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-138: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel				
VX21-121-105[b]	ClinicalTrials.gov: NCT05422222 (219) EU-CTR: 2021-005930-40 (220) CTIS: 2024-513754-29-00 (221)	ja	ja	laufend
VX22-121-106[b,c]	ClinicalTrials.gov: NCT05844449 (222) CTIS: 2022-503081-74-00 (223)	ja	nein	laufend
Weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie				
VX18-445-106[b, d,e]	ClinicalTrials.gov: NCT03691779 (224) EU-CTR: 2018-001695-38 (225)	ja	ja	abgeschlossen
VX19-445-107[b, d,e]	ClinicalTrials.gov: NCT04183790 (226) EU-CTR: 2019-001827-11 (227)	ja	ja	abgeschlossen
VX19-445-116[b, d,e]	ClinicalTrials.gov: NCT04353817 (228) EU-CTR: 2019-003554-86 (229)	ja	ja	abgeschlossen
VX20-445-119[b, d,e]	ClinicalTrials.gov: NCT04545515 (230) EU-CTR: 2020-001404-42 (231)	ja	ja	abgeschlossen
VX21-445-124[b,d,e]	ClinicalTrials.gov: NCT05274269 (232) EU-CTR: 2021-005320-38 (233)	ja	nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PROMISE [b,c,d,e]	ClinicalTrials.gov: NCT04613128 (234)	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Im Suchportal der EMA (Clinical Data) ergab die Suche am 28.04.2026 keine Treffer.

c: Im EU Clinical Trials Register (EU-CTR) ergab die Suche am 28.04.2026 keine Treffer.

d: Im Clinical Trials Information System (CTIS) ergab die Suche am 28.04.2026 keine Treffer.

e: In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurden alle Teilnehmenden, die zu Beginn der Studie nicht bereits eine stabile Behandlung mit IVA/TEZ/ELX erhielten, zunächst vor Beginn der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ während der 28-tägigen Run-in-Phase gewichtsabhängig mit IVA/TEZ/ELX behandelt. Somit hatten alle Patientinnen und Patienten der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) eine mindestens 28-tägige Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX erfahren, die entsprechende Auswirkungen auf die krankheitsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Baseline hatte. Diese Vorbehandlung war jedoch nicht Bestandteil der identifizierten und hier aufgeführten Studien mit der zVT IVA/TEZ/ELX, sodass die Patientenpopulationen der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und der aufgeführten Studien mit der zVT IVA/TEZ/ELX zu Baseline nicht ausreichend vergleichbar waren, um indirekte Vergleiche durchzuführen. Aus diesem Grund wurden die gelisteten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-138 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 28.04.2026 wieder.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-136*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-139: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
VX21-121-105	(201)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-139 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 27.05.2026 wieder.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3, 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides).

Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-140: Studienpool – weitere Untersuchungen jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
VX21-121-105	ja	ja	nein	ja (235)	ja (219-221)	ja (67, 201)
VX22-121-106	ja	ja	nein	nein	ja (222, 223)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4-141: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
VX20-121-104	Einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Verlängerungsstudie, 3-phasige Studiendurchführung (Teil A, B und C)	CF-Patientinnen und Patienten, die die Hauptstudien VX20-121-102 oder VX20-121-103 abgeschlossen haben und die Einschlusskriterien erfüllten, können an der Verlängerungsstudie teilnehmen. In der Hauptstudie waren CF-Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non-F)	**Teil A:** D-IVA/TEZ/VNZ (n = 822)	**Teil A:** Behandlungsphase: 96 Wochen **Teil B:** Behandlungsphase: 48 Wochen **Teil C:** Behandlungsphase: 48 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage *A priori* geplanter Interim-Datenschnitt, der die finalen Daten aus Teil A enthält.	195 Standorte in Nordamerika, Europa, Israel, Australien und Neuseeland **Teil A:** 11/2022 – 11/2025	**Primärer Endpunkt:** Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von D-IVA/TEZ/VNZ **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** ***Morbidität:*** Lungenfunktion Schweißchlorid-konzentration Pulmonale Exazerbationen (PEx) Wachstumsparameter Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) ***Lebensqualität:*** Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		aufweisen.				Revised-Fragebogens (CFQ-R) Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) ***Sicherheit:*** UE und SUE
VX21-121-105	Einarmige, offene Phase-III-Multikohortenstudie (3 Kohorten), 2-phasige Studiendurchführung (Teil A und B)	CF-Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden - Mutation im CFTR-Gen **Kohorte 1:** CF-Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren **Kohorte 2:** CF-Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren **Kohorte 3:** CF-Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis <2 Jahren	**Teil A (Kohorte 1):** D-IVA/TEZ/VNZ (n = 17) **Teil B (Kohorte 1):** IVA/TEZ/ELX (Run-in Phase) D-IVA/TEZ/VNZ (Behandlungsphase und Safety-Follow-Up) (n = 78)	**Teil A (Kohorte 1):** Screeningphase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag 1) Behandlungsphase: 22 Tage Safety-Follow-Up: 28 Tage **Teil B (Kohorte 1):** Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -28) IVA/TEZ/ELX Run-in Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag 1)	**Teil A (Kohorte 1):** 8 Standorte in den Vereinigten Staaten **Teil B (Kohorte 1):** 33 Standorte in Nordamerika, Europa und Australien 06/2022 – 11/2023	**Teil A (Kohorte 1): Primärer Endpunkt:** Pharmakokinetik (PK) Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von D-IVA/TEZ/VNZ **Teil B (Kohorte 1): Primärer Endpunkt:** Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bis Woche 24 **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:**

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				D-IVA/TEZ/VNZ Behandlungsphase: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage *A priori* geplanter Interim-Datenschnitt, der die finalen Daten aus Teil A und B der Kohorte 1 enthält		***Morbidität:*** Lungenfunktion Schweißchloridkonzentration Pulmonale Exazerbationen (PEx) Wachstumsparameter Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) ***Lebensqualität:*** Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) ***Sicherheit:*** UE und SUE
VX22-121-106	Einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Multikohorten-Verlängerungsstudie (3 Kohorten), 2-phasige Studiendurchführung	CF-Patientinnen und Patienten, die Teil B der Hauptstudie VX21-121-105 abgeschlossen haben und die Einschlusskriterien erfüllten, können an	**Teil A (Kohorte 1):** D-IVA/TEZ/VNZ (n = 75)	**Teil A:** Behandlungsphase: 96 Wochen **Teil B:** Behandlungsphase: 96 Wochen	37 Standorte in Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland **Teil A:** 08/2023 – 10/2025	**Primärer Endpunkt:** Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von D-IVA/TEZ/VNZ **Patientenrelevante**

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	(Teil A und B)	der Verlängerungsstudie teilnehmen. In der Hauptstudie waren CF-Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden - Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen. Die Studie VX22-121-106 umfasst drei Kohorten, wobei die Alterszuordnung auf dem Datum der Einwilligungserklärung in Teil B der Hauptstudie basiert. **Kohorte 1:** CF-Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren **Kohorte 2:** CF-Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren **Kohorte 3:** CF-Patientinnen und Patienten im Alter		Safety-Follow-Up: 28 Tage *A priori* geplanter Interim-Datenschnitt, der die finalen Daten aus Teil A enthält.		**sekundäre Endpunkte:** ***Morbidität:*** Lungenfunktion Schweißchlorid-konzentration Pulmonale Exazerbationen (PEx) Wachstumsparameter Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) ***Lebensqualität:*** Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R) ***Sicherheit:*** UE und SUE

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
		von 1 bis <2 Jahren				
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Clinical Study Report der Studie VX21-121-105 (235), Clinical Study Protocol der Studie VX20-121-104 (236), Clinical Study Protocol der Studie VX22-121-106 (237)						

Tabelle 4-142: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	D-IVA/TEZ/VNZ Teil A und Teil B	Studienphasen
VX21-121-105, Kohorte 1	**Teil A (All Subjects Set):** eine Tablette der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd **Teil B:** **IVA/TEZ/ELX Run-in Phase (<30 kg an Tag -28)**: zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor mit je 37,5 mg/25 mg/50 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) **IVA/TEZ/ELX Run-in Phase (≥30 kg an Tag -28)**: zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) **D-IVA/TEZ/VNZ Behandlungsphase (<40 kg an Tag 1)**: drei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor mit je 50 mg/20 mg/4 mg, oral qd **D-IVA/TEZ/VNZ Behandlungsphase (≥40 kg an Tag 1)**: zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd	**Teil A:** Screeningphase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag 1) Behandlungsphase: 22 Tage Safety-Follow-Up: 28 Tage **Teil B:** Screeningphase: 28 Tage (Tag -56 bis Tag -28) IVA/TEZ/ELX Run-in Phase: 28 Tage (Tag -28 bis Tag 1) D-IVA/TEZ/VNZ Behandlungsphase: 24 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage
VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ Behandlungsphase** zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd (morgens)	**Teil A:** Behandlungsphase: 96 Wochen **Teil B:** Behandlungsphase: 48 Wochen **Teil C:** Behandlungsphase: 48 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage
VX22-121-106, Kohorte 1	**D-IVA/TEZ/VNZ Behandlungsphase (<40 kg)**: drei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor mit je 50 mg/20 mg/4 mg, oral qd **D-IVA/TEZ/VNZ Behandlungsphase (≥40 kg)**: zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd	**Teil A:** Behandlungsphase: 96 Wochen **Teil B:** Behandlungsphase: 96 Wochen Safety-Follow-Up: 28 Tage
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Studie	D-IVA/TEZ/VNZ Teil A und Teil B	Studienphasen
Quelle: Clinical Study Report der Studie VX21-121-105 (235), Clinical Study Protocol der Studie VX20-121-104 (236), Clinical Study Protocol der Studie VX22-121-106 (237)		

Studie VX20-121-104

Tabelle 4-143: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX20-121-104 (Teil A) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX20-121-104 (Teil A)	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 N = 170	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 N = 166	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103 N = 248	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103 N = 238	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-104 N = 822
Geschlecht, n (%)					
männlich	101 (59,4)	105 (63,3)	129 (52,0)	132 (55,5)	467 (56,8)
weiblich	69 (40,6)	61 (36,7)	119 (48,0)	106 (44,5)	355 (43,2)
Gebärfähigkeit[a], n (%)					
ja	67 (97,1)	55 (90,2)	102 (85,7)	90 (84,9)	314 (88,5)
nein	2 (2,9)	6 (9,8)	17 (14,3)	16 (15,1)	41 (11,5)
Grund für fehlende Gebärfähigkeit[b], n (%)					
Chirurgischer Eingriff	0	3 (50,0)	5 (29,4)	6 (37,5)	14 (34,1)
Postmenopausal	2 (100,0)	3 (50,0)	12 (70,6)	10 (62,5)	27 (65,9)
Prämenarchal	0	0	0	0	0
sonstige	0	0	0	0	0
Alter an Tag 1 der Hauptstudie (Jahre)					
n	170	166	248	238	822
MW (SD)	31,4 (11,3)	31,1 (10,9)	34,7 (12,6)	33,8 (12,7)	33,0 (12,1)
Median [Min; Max]	32,6 [12,2; 71,6]	30,3 [12,4; 61,7]	34,2 [12,7; 63,4]	33,1 [12,2; 71,2]	32,7 [12,2; 71,6]
Abstammung, n (%)					
weiß	165 (97,1)	162 (97,6)	224 (90,3)	224 (94,1)	775 (94,3)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,6)	3 (1,8)	0	0	4 (0,5)
asiatisch	0	1 (0,6)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
nordostasiatisch	0	0	0	0	0
südostasiatisch	0	0	0	1 (0,4)	1 (0,1)
sonstige asiatische Herkunft	0	1 (0,6)	1 (0,4)	0	2 (0,2)

VX20-121-104 (Teil A)	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 N = 170**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 N = 166**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103 N = 248**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103 N = 238**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-104 N = 822**
asiatisch, Region nicht angegeben	0	0	0	0	0
Indigene aus den USA oder Alaska	0	0	1 (0,4)	0	1 (0,1)
Einheimische Hawaiis oder sonstige pazifische Inselbewohner	0	0	0	0	0
sonstige	1 (0,6)	0	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
nicht erhoben aufgrund lokaler Bestimmungen	0	0	20 (8,1)	10 (4,2)	30 (3,6)
mehr als eine Abstammung	3 (1,8)	0	1 (0,4)	2 (0,8)	6 (0,7)
Ethnie, n (%)					
hispanisch/lateinamerikanisch	10 (5,9)	8 (4,8)	5 (2,0)	4 (1,7)	27 (3,3)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	160 (94,1)	158 (95,2)	223 (89,9)	220 (92,4)	761 (92,6)
nicht erhoben aufgrund lokaler Bestimmungen	0	0	20 (8,1)	14 (5,9)	34 (4,1)
Region[c], n (%)					
Nordamerika	81 (47,6)	71 (42,8)	92 (37,1)	96 (40,3)	340 (41,4)
Rest der Welt	89 (52,4)	95 (57,2)	156 (62,9)	142 (59,7)	482 (58,6)
Körpergewicht zu Baseline [kg]					
n	170	165	248	236	819
MW (SD)	64,64 (13,94)	66,24 (13,64)	65,32 (13,68)	66,66 (13,63)	65,75 (13,71)
Median [Min; Max]	63,00 [33,00; 116,57]	65,00 [33,00; 130,18]	63,00 [32,00; 106,00]	65,00 [34,00; 110,00]	64,00 [32,00; 130,18]
Körpergröße zu Baseline [cm]					
n	169	166	248	237	820
MW (SD)	167,1 (9,8)	169,7 (9,6)	168,3 (10,3)	168,9 (9,3)	168,5 (9,8)
Median [Min; Max]	167,0 [137,2; 192,0]	170,0 [147,0; 195,0]	167,0 [140,0; 200,0]	169,0 [139,7; 191,0]	168,0 [137,2; 200,0]
BMI zu Baseline [kg/m2]					
n	170	165	248	236	819

VX20-121-104 (Teil A)	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 N = 170**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 N = 166**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103 N = 248**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103 N = 238**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-104 N = 822**
MW (SD)	23,01 (3,88)	22,86 (3,46)	22,90 (3,35)	23,24 (3,80)	23,01 (3,62)
Median [Min; Max]	22,40 [15,81; 44,72]	22,39 [14,28; 35,31]	22,77 [15,43; 35,42]	22,48 [15,56; 39,84]	22,50 [14,28; 44,72]
BMI z-Score zu Baseline (Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre zu Baseline der Hauptstudie)					
n	29	28	36	42	135
MW (SD)	-0,13 (0,77)	-0,43 (1,13)	-0,33 (1,03)	-0,08 (0,98)	-0,23 (0,99)
Median [Min; Max]	-0,31 [-1,31; 1,56]	-0,35 [-4,15; 1,92]	-0,26 [-3,07; 1,21]	-0,03 [-2,62; 2,12]	-0,22 [-4,15; 2,12]
Alterskategorie zur Screeningvisite der Hauptstudie, n (%)					
12 bis <18 Jahre	22 (12,9)	23 (13,9)	33 (13,3)	31 (13,0)	109 (13,3)
≥18 Jahre	148 (87,1)	143 (86,1)	215 (86,7)	207 (87,0)	713 (86,7)
Schweißchloridkonzentration an Tag -14 der Hauptstudie[d], n (%)					
<30 mmol/L	19 (11,2)	15 (9,0)	70 (28,2)	65 (27,3)	169 (20,6)
≥30 mmol/L	151 (88,8)	150 (90,4)	175 (70,6)	173 (72,7)	649 (79,0)
Fehlend	0	1 (0,6)	3 (1,2)	0	4 (0,5)
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator, n (%)					
ja	153 (90,0)	144 (86,7)	221 (89,1)	206 (86,6)	724 (88,1)
Kalydeco	0	0	5 (2,0)	7 (2,9)	12 (1,5)
Orkambi	0	0	13 (5,2)	14 (5,9)	27 (3,3)
Symdeko/Symkevi	0	0	19 (7,7)	25 (10,5)	44 (5,4)
Trikafta/Kaftrio	153 (90,0)	144 (86,7)	184 (74,2)	160 (67,2)	641 (78,0)
nein	17 (10,0)	22 (13,3)	27 (10,9)	32 (13,4)	98 (11,9)
Genotyp-Gruppe, n (%)					
F/MF	170 (100,0)	166 (100,0)	0	0	336 (40,9)

VX20-121-104 (Teil A)	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 N = 170**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 N = 166**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103 N = 248**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103 N = 238**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-104 N = 822**
F/F	0	0	189 (76,2)	187 (78,6)	376 (45,7)
F/G	0	0	19 (7,7)	16 (6,7)	35 (4,3)
F/RF	0	0	20 (8,1)	20 (8,4)	40 (4,9)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F	0	0	20 (8,1)	15 (6,3)	35 (4,3)
FEV_1% (Prozentpunkte) zu Baseline					
n	169	165	245	234	813
MW (SD)	66,8 (14,7)	66,2 (15,7)	66,3 (15,1)	66,8 (14,5)	66,5 (14,9)
Median [Min; Max]	67,7 [37,2; 100,1]	66,3 [28,0; 108,6]	67,5 [36,4; 104,6]	66,8 [38,3; 112,5]	66,9 [28,0; 112,5]
FEV_1% Kategorie, n (%) zu Baseline					
<40 Prozentpunkte	2 (1,2)	6 (3,6)	7 (2,8)	4 (1,7)	19 (2,3)
≥40 bis <70 Prozentpunkte	99 (58,2)	84 (50,6)	135 (54,4)	126 (52,9)	444 (54,0)
≥70 bis ≤90 Prozentpunkte	60 (35,3)	68 (41,0)	93 (37,5)	96 (40,3)	317 (38,6)
>90 Prozentpunkte	8 (4,7)	7 (4,2)	10 (4,0)	8 (3,4)	33 (4,0)
fehlend	1 (0,6)	1 (0,6)	3 (1,2)	4 (1,7)	9 (1,1)
Schweißchloridkonzentration zu Baseline [mmol/L]					
n	169	165	242	237	813
MW (SD)	54,7 (18,6)	53,5 (16,4)	41,6 (17,3)	43,2 (18,4)	47,2 (18,6)
Median [Min; Max]	54,5 [10,0; 113,5]	52,3 [20,5; 104,8]	41,5 [10,8; 109,3]	42,5 [10,0; 113,3]	46,8 [10,0; 113,5]
Schweißchloridkonzentration zu Baseline, n (%)					
<30 mmol/L	16 (9,4)	13 (7,8)	67 (27,0)	60 (25,2)	156 (19,0)
≥30 bis <60 mmol/L	86 (50,6)	98 (59,0)	141 (56,9)	135 (56,7)	460 (56,0)
≥60 mmol/L	67 (39,4)	54 (32,5)	34 (13,7)	42 (17,6)	197 (24,0)
fehlend	1 (0,6)	1 (0,6)	6 (2,4)	1 (0,4)	9 (1,1)
CFQ-R RD-Wert zu Baseline					

VX20-121-104 (Teil A)	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 N = 170**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 N = 166**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103 N = 248**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103 N = 238**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-104 N = 822**
n	166	164	243	235	808
MW (SD)	82,8 (15,3)	85,7 (14,9)	85,5 (13,5)	85,8 (13,6)	85,1 (14,2)
Median [Min; Max]	83,3 [22,2; 100,0]	88,9 [27,8; 100,0]	88,9 [27,8; 100,0]	88,9 [33,3; 100,0]	88,9 [22,2; 100,0]
Dornase alfa in Vortherapie[e], n (%)					
ja	117 (68,8)	105 (63,3)	153 (61,7)	149 (62,6)	524 (63,7)
nein	53 (31,2)	61 (36,7)	95 (38,3)	89 (37,4)	298 (36,3)
Azithromycin in Vortherapie[e], n (%)					
ja	70 (41,2)	75 (45,2)	91 (36,7)	95 (39,9)	331 (40,3)
nein	100 (58,8)	91 (54,8)	157 (63,3)	143 (60,1)	491 (59,7)
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie[e], n (%)					
ja	79 (46,5)	71 (42,8)	94 (37,9)	84 (35,3)	328 (39,9)
nein	91 (53,5)	95 (57,2)	154 (62,1)	154 (64,7)	494 (60,1)
Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie[e], n (%)					
ja	146 (85,9)	147 (88,6)	206 (83,1)	214 (89,9)	713 (86,7)
nein	24 (14,1)	19 (11,4)	42 (16,9)	24 (10,1)	109 (13,3)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie[e], n (%)					
ja	113 (66,5)	108 (65,1)	135 (54,4)	121 (50,8)	477 (58,0)
nein	57 (33,5)	58 (34,9)	113 (45,6)	117 (49,2)	345 (42,0)
Pseudomonas aeruginosa Infektion in den letzten 2 Jahren vor Screening in der Hauptstudie, n (%)					
positiv	94 (55,3)	93 (56,0)	134 (54,0)	133 (55,9)	454 (55,2)
negativ	76 (44,7)	73 (44,0)	114 (46,0)	105 (44,1)	368 (44,8)
a: Die Anzahl der Patientinnen (n) ist der Nenner.					

VX20-121-104 (Teil A)	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 N = 170	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 N = 166	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103 N = 248	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103 N = 238	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-104 N = 822
b: Die Anzahl der Patientinnen ohne Gebärfähigkeit (n) ist der Nenner. c: Nordamerika umfasst Patientinnen und Patienten aus den Vereinigten Staaten und Kanada, während die Rest-der-Welt-Region Patientinnen und Patienten aus Europa, Israel, Australien und Neuseeland einschließt. d: Wenn der Wert aus der Hauptstudie für Tag −14 nicht gültig ist oder nicht vorliegt, wird der zuletzt verfügbare, in der Klinik erhobene Wert verwendet. e: Eingeschlossen sind Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Behandlungsdosis im Behandlungszeitraum der Hauptstudie verabreicht wurden, mit Ausnahme derjenigen, die in der Run-in-Phase begonnen wurden. Geschlecht und Gebärfähigkeit basieren auf Daten aus der Verlängerungsstudie. Abstammung und Ethnie basieren auf Daten aus der Hauptstudie. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)					

Studie VX21-121-105

Tabelle 4-144: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1) N=78**
Geschlecht, n (%)	
männlich	44 (56,4)
weiblich	34 (43,6)
Alter an Tag 1 (Jahre)	
n	78
MW±SD	9,1±1,7
Median [Min; Max]	9,3 [6,2; 12,0]
Abstammung, n (%)	
weiß	71 (91,0)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,3)
Nicht erhoben aufgrund lokaler Bestimmungen	5 (6,4)
Mehr als eine Abstammung	1 (1,3)
Ethnie, n (%)	
hispanisch/lateinamerikanisch	9 (11,5)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	62 (79,5)
nicht erfasst	7 (9,0)
Region, n (%)	
Nordamerika	47 (60,3)
Rest der Welt	31 (39,7)
Körpergewicht zu Baseline [kg]	
n	78
MW±SD	30,21±7,48
Median [Min; Max]	28,90 [19,30; 54,00]
Körpergewicht z-Score zu Baseline	
n	78
MW±SD	0,00±0,89
Median [Min; Max]	0,04 [-1,89; 1,59]
Körpergröße [cm] zu Baseline	
n	78
MW±SD	133,0±10,5
Median [Min; Max]	133,1 [111,5; 153,7]
Körpergröße z-Score zu Baseline	
n	78
MW±SD	-0,03±0,94
Median [Min; Max]	-0,05 [-2,18; 2,06]

VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1) N=78**
BMI [kg/m^2] zu Baseline	
n	78
MW±SD	16,83±2,13
Median [Min; Max]	16,33 [13,40; 23,43]
BMI z-Score zu Baseline	
n	78
MW±SD	0,07± 0,87
Median [Min; Max]	0,08 [-1,75; 1,84]
FEV_1% zu Baseline [%]	
n	77
MW±SD	99,7±15,1
Median [Min; Max]	100,5 [29,3; 146,0]
FEV_1% Kategorie zu Baseline, n (%)	
<40 Prozentpunkte	1 (1,3)
≥40 bis <70 Prozentpunkte	1 (1,3)
≥70bis ≤90 Prozentpunkte	15 (19,2)
>90 Prozentpunkte	60 (76,9)
fehlend	1 (1,3)
Schweißchloridkonzentration zu Baseline [mmol/L]	
n	77
MW±SD	40,4±20,9
Median [Min; Max]	39,0 [11,5; 109,5]
Schweißchloridkonzentration zu Baseline [mmol/L]	
<30 mmol/L	30 (38,5)
≥30 bis <60 mmol/L	35 (44,9)
≥60 mmol/L	12 (15,4)
fehlend	1 (1,3)
CFQ-R RD-Wert (Kinderversion) zu Baseline	
n	75
MW±SD	84,8±16,1
Median [Min; Max]	91,7 [16,7; 100,0]
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator, n (%)	
ja	66 (84,6)
Kalydeco	2 (2,6)
Orkambi	2 (2,6)
Trikafta, Kaftrio	62 (79,5)
nein	12 (15,4)
CFTR Genotyp-Gruppe	
F/F	37 (47,4)
F/MF	24 (30,8)
F/G	3 (3,8)
F/RF	1 (1,3)

VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1) N=78**
F/andere/unbekannt[a]	2 (2,6)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/jede andere	11 (14,1)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/F	5 (6,4)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F	6 (7,7)
Dornase alfa in Vortherapie[b], n (%)	
ja	49 (62,8)
nein	29 (37,2)
Azithromycin in Vortherapie[b], n (%)	
ja	10 (12,8)
nein	68 (87,2)
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie[b], n (%)	
ja	3 (3,8)
nein	75 (96,2)
Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie[b], n (%)	
ja	61 (78,2)
nein	17 (21,8)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie[b], n (%)	
ja	58 (74,4)
nein	20 (25,6)
Pseudomonas aeruginosa Infektion in den letzten 2 Jahren vor Screening, n (%)	
positiv	10 (12,8)
negativ	68 (87,2)

a: Ein Genotyp, bei dem die non-F-Mutation nicht in eine der anderen spezifizierten Kategorien gehört.

b: Eingeschlossen sind Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Behandlungsdosis im Behandlungszeitraum verabreicht wurden, mit Ausnahme derjenigen, die in der Run-in-Phase begonnen wurden.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Clinical Study Report der Studie VX21-121-105 (235)

Tabelle 4-145: Antibiotika als Begleittherapie während der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1)** **N = 78** **n (%)**
Antibiotikatherapie insgesamt	
Laufende Antibiotikatherapie zu Baseline; N1	78
keine Antibiotikatherapie	63 (80,77)
1 Antibiotikatherapie	12 (15,38)
≥2 Antibiotikatherapien	3 (3,85)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0
Laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24; N1	78
keine Antibiotikatherapie	66 (84,62)
1 Antibiotikatherapie	10 (12,82)
≥2 Antibiotikatherapien	2 (2,56)
≥1 i.v. Antibiotikatherapie	0
Antibiotikatherapie während der Studie	
Alle Patientinnen und Patienten; N2	78
keine Antibiotikatherapie	27 (34,62)
1-3 Antibiotikatherapien	44 (56,41)
≥4 Antibiotikatherapien	7 (8,97)
keine i.v. Antibiotikatherapie	73 (93,59)
1 i.v. Antibiotikatherapie	3 (3,85)
≥2 i.v. Antibiotikatherapien	2 (2,56)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Antibiotika bekamen; N2	63
keine Antibiotikatherapie	27 (42,86)
1-3 Antibiotikatherapien	34 (53,97)
≥4 Antibiotikatherapien	2 (3,17)
keine i. v. Antibiotikatherapie	59 (93,65)
1 i.v. Antibiotikatherapie	3 (4,76)
≥2 i.v. Antibiotikatherapien	1 (1,59)

Antibiotikatherapie ist definiert als die Medikamente mit ATC-Code-Level-2-Bezeichnungen „Antibiotika zur systemischen Anwendung" und „Mittel gegen Mykobakterien".

Die in dieser Tabelle enthaltenen Antibiotika beziehen sich auf folgende Verabreichungswege: intramuskulär, intravenös, intravenöser Bolus, nasal, oral oder inhalativ.

Intravenöse Antibiotikatherapie bezieht sich auf die Verabreichungswege intravenös und intravenöser Bolus.

Die laufende Antibiotikatherapie zu Baseline bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. Die laufende Antibiotikatherapie zu Woche 24 bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die

VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1)** **N = 78** **n (%)**
Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet. Antibiotikatherapie während der Studie bezieht sich auf die Therapien mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.1.2.1 und 3.1.2.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-146: Physiotherapie als Begleittherapie während der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ** (Teil B, Kohorte 1) **N = 78** **n (%)**
Physiotherapie insgesamt	
Laufende Physiotherapie zu Baseline; N1	78
keine Physiotherapie	21 (26,92)
1 Physiotherapie	50 (64,10)
≥2 Physiotherapien	7 (8,97)
Laufende Physiotherapie zu Woche 24; N1	78
keine Physiotherapie	21 (26,92)
1 Physiotherapie	49 (62,82)
≥2 Physiotherapien	8 (10,26)
Physiotherapie während der Studie	
Alle Patientinnen und Patienten; N2	78
keine Physiotherapie	21 (26,92)
1 Physiotherapie	49 (62,82)
≥2 Physiotherapie	8 (10,26)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Physiotherapie bekamen; N2	21
keine Physiotherapie	21 (100,00)
1 Physiotherapie	0
≥2 Physiotherapien	0
Physiotherapien beziehen sich auf die nicht-pharmakologischen Behandlungen mit den bevorzugten Bezeichnungen „PEP-Therapie“, „Atemwegssekret-Clearance-Therapie“, „PEEP-Therapie“ oder „Physiotherapie Brust“. Die laufende Physiotherapie zu Baseline ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der ersten Dosis liegt und deren Enddatum ≥Datum der ersten Dosis ist oder Enddatum fehlt. Die laufende Physiotherapie zu Woche 24 ist definiert als eine Physiotherapie, deren Startdatum vor dem Datum der Visite zu Woche 24 liegt und deren Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 ist oder	

VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ** (Teil B, Kohorte 1) **N = 78** **n (%)**
Enddatum fehlt. N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet. Physiotherapien während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis des Behandlungszeitraums oder fehlendem Enddatum. N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.1.3.1 und 3.1.3.2 der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-147: Inhalative Medikation als Begleittherapie während der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1)** **N=78** **n (%)**
Inhalative Medikation zu Baseline und Woche 24	
Laufende inhalative Medikation zu Baseline; N1	78
keine inhalative Medikation	6 (7,69)
1 inhalative Medikation	6 (7,69)
≥2 inhalative Medikation	66 (84,62)
Laufende inhalative Medikation Woche 24; N1	78
keine inhalative Medikation	6 (7,69)
1 inhalative Medikation	6 (7,69)
≥2 inhalative Medikation	66 (84,62)
Inhalative Medikation während der Studie	
Alle Patientinnen und Patienten; N2	78
keine inhalative Medikation	5 (6,41)
1 inhalative Medikation	6 (7,69)
≥2 inhalative Medikation	67 (85,90)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine inhalative Medikation bekamen; N2	6
keine inhalative Medikation	5 (83,33)
1 inhalative Medikation	0
≥2 inhalative Medikation	1 (16,67)
Inhalation von Mukolytika zu Baseline und Woche 24	
Laufende Mukolytika zu Baseline; N1	78
keine Mukolytika	11 (14,10)

VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1) N=78 n (%)
1 Mukolytika	26 (33,33)
≥2 Mukolytika	41 (52,56)
Laufende Mukolytika Woche 24; N1	78
keine Mukolytika	11 (14,10)
1 Mukolytika	26 (33,33)
≥2 Mukolytika	41 (52,56)
Inhalation von Mukolytika während der Studie	
Alle Patientinnen und Patienten; N2	78
keine Mukolytika	11 (14,10)
1 Mukolytika	26 (33,33)
≥2 Mukolytika	41 (52,56)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine Mukolytika bekamen; N2	11
keine Mukolytika	11 (100,00)
1 Mukolytika	0
≥2 Mukolytika	0
Inhalative Medikation für obstruktive Lungenerkrankungen zu Baseline und Woche 24	
Laufende inhalative Medikation zu Baseline; N1	78
keine inhalative Medikation	18 (23,08)
1 inhalative Medikation	35 (44,87)
≥2 inhalative Medikation	25 (32,05)
Laufende inhalative Medikation zu Woche 24; N1	78
keine inhalative Medikation	18 (23,08)
1 inhalative Medikation	35 (44,87)
≥2 inhalative Medikation	25 (32,05)
Inhalative Medikation für obstruktive Lungenerkrankungen während der Studie	
Alle Patientinnen und Patienten; N2	78
keine inhalative Medikation	17 (21,79)
1 inhalative Medikation	34 (43,59)
≥2 inhalative Medikation	27 (34,62)
Patientinnen und Patienten, die zu Baseline keine inhalative Medikation bekamen; N2	18
keine inhalative Medikation	17 (94,44)
1 inhalative Medikation	0
≥2 inhalative Medikation	1 (5,56)
Inhalative Medikation bezieht sich auf Mukolytika (definiert als ATC-Codes R05CB oder B05CB) und Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen (definiert als ATC-Code R03xx). Außerdem muss der Verabreichungsweg „respiratorisch (inhalativ)“ sein.	

VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1) N=78 n (%)
Die laufende inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen zu Baseline bezieht sich auf die inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. Die laufende inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen zu Woche 24 bezieht sich auf die inhalative Medikation/Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum fehlt. N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet. Inhalative Medikation/ Mukolytika/ inhalative Medikation für obstruktive Atemwegserkrankungen während der Studie beziehen sich auf solche mit Startdatum ≤Enddatum des Behandlungszeitraums und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt. N2 gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie an. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N2 berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.1.4.1, 3.1.4.2, 3.1.4.3, 3.1.4.4., 3.1.4.5 und 3.1.4.6. der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-148: CF-bezogene Medikation als Begleittherapie während der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ (Teil B, Kohorte 1) N=78 n (%)
CF-bezogene Medikation zu Baseline und Woche 24	
Laufende CF-bezogene Medikation zu Baseline; N1	78
keine CF-bezogene Medikation	1 (1,28)
1 CF-bezogene Medikation	4 (5,13)
2 CF-bezogene Medikation	2 (2,56)
3 CF-bezogene Medikation	13 (16,67)
4 CF-bezogene Medikation	16 (20,51)
≥5 CF-bezogene Medikation	42 (53,85)
Laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24; N1	78
keine CF-bezogene Medikation	1 (1,28)
1 CF-bezogene Medikation	4 (5,13)
2 CF-bezogene Medikation	4 (5,13)
3 CF-bezogene Medikation	14 (17,95)
4 CF-bezogene Medikation	15 (19,23)
≥5 CF-bezogene Medikation	40 (51,28)
CF-bezogene Medikation ist definiert als • ATC-Code-Level 2 „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“, „Digestiva, inkl. Enzyme“, „Antibiotika zur systemischen Anwendung“, „Antidiabetika“, „Gallen- und Lebertherapie“,	

„Allgemeine Diätetika“

- oder ATC-Code-Level 3 „Mittel gegen Obstipation“, „Prokinetika“;
- oder ATC-Code-Level 4 „Mukolytika“.

Außerdem muss der Verabreichungsweg für „Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen“ und „Mukolytika“ jeweils „respiratorisch (inhalativ)“ sein, für „Antibiotika zur systemischen Anwendung“ muss der Verabreichungsweg „intramuskulär“, „intravenös“, „intravenöser Bolus“, „nasal“, „oral“ oder „respiratorisch (inhalativ)“ sein.

Die laufende CF-bezogene Medikation zu Baseline bezieht sich auf CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der ersten Dosis und Enddatum ≥Datum der ersten Dosis oder Enddatum fehlt.

Die laufende CF-bezogene Medikation zu Woche 24 bezieht sich auf die laufende CF-bezogene Medikation mit Startdatum <Datum der Visite zu Woche 24 und Enddatum ≥Datum der Visite zu Woche 24 oder Enddatum fehlt.

N1 bezieht sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite an Tag 1 hatten bzw. auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Visite zu Woche 24 hatten. Die Prozentangaben für diese Analyse werden auf Basis von N1 berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 3.1.5.1 der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)

Studie VX22-121-106

Tabelle 4-149: Charakterisierung der Studienpopulationen und Zielpopulation der Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 75
Geschlecht, n (%)	
männlich	42 (56,0)
weiblich	33 (44,0)
Alter an Tag 1 der Hauptstudie (Jahre)	
n	75
MW (SD)	9,1 (1,7)
Median [Min; Max]	9,4 [6,2; 12,0]
Abstammung, n (%)	
weiß	69 (92,0)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,3)
mehr als eine Abstammung	1 (1,3)
nicht erhoben aufgrund lokaler Bestimmungen	4 (5,3)
Ethnie, n (%)	
hispanisch/lateinamerikanisch	9 (12,0)
nicht hispanisch/lateinamerikanisch	60 (80,0)
nicht erhoben aufgrund lokaler Bestimmungen	6 (8,0)
Region, n (%)	
Nordamerika	45 (60,0)
Rest der Welt	30 (40,0)

VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 75
Körpergewicht [kg] zu Baseline	
n	75
MW (SD)	30,08 (7,01)
Median [Min; Max]	29,00 [19,30; 47,50]
Körpergewicht z-Score zu Baseline	
n	75
MW (SD)	-0,01 (0,88)
Median [Min; Max]	0,00 [-1,89; 1,48]
Körpergewichtskategorie zu Baseline, n (%)	
<40 kg	68 (90,7)
≥40 kg	7 (9,3)
Körpergröße [cm] zu Baseline	
n	75
MW (SD)	132,9 (10,4)
Median [Min; Max]	133,1 [111,5; 153,7]
Körpergröße z-Score zu Baseline	
n	75
MW (SD)	-0,05 (0,95)
Median [Min; Max]	-0,06 [-2,18; 2,06]
BMI [kg/m^2] zu Baseline	
n	75
MW (SD)	16,80 (2,02)
Median [Min; Max]	16,39 [13,40; 23,43]
BMI z-Score zu Baseline	
n	75
MW (SD)	0,07 (0,86)
Median [Min; Max]	0,09 [-1,75; 1,84]
Genotyp-Gruppe, n (%)	
F/MF	24 (32,0)
F/F	36 (48,0)
F/G	2 (2,7)
F/RF	1 (1,3)
F/andere	1 (1,3)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/jede andere	11 (14,7)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/F	5 (6,7)
auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F	6 (8,0)
FEV_1% (Prozentpunkte) zu Baseline	
n	74
MW (SD)	99,9 (15,3)
Median [Min; Max]	101,3 [29,3; 146,0]
FEV_1% Kategorie zu Baseline, n (%)	

VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 75
<40 Prozentpunkte	1 (1,3)
≥40 bis <70 Prozentpunkte	1 (1,3)
≥70 bis ≤90 Prozentpunkte	14 (18,7)
>90 Prozentpunkte	58 (77,3)
fehlend	1 (1,3)
Schweißchloridkonzentration zu Baseline [mmol/L]	
n	74
MW (SD)	40,8 (21,2)
Median [Min; Max]	39,0 [11,5; 109,5]
Schweißchloridkonzentration zu Baseline, n (%)	
<30 mmol/L	29 (38,7)
≥30 bis <60 mmol/L	33 (44,0)
≥60 mmol/L	12 (16,0)
fehlend	1 (1,3)
CFQ-R RD-Wert zu Baseline	
n	72
MW (SD)	84,7 (16,4)
Median [Min; Max]	91,7 [16,7; 100,0]
Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator, n (%)	
ja	63 (84,0)
Kalydeco	2 (2,7)
Orkambi	2 (2,7)
Symdeko/Symkevi	0
Trikafta/Kaftrio	59 (78,7)
nein	12 (16,0)
Dornase alfa in Vortherapie[a], n (%)	
ja	48 (64,0)
nein	27 (36,0)
Azithromycin in Vortherapie[a], n (%)	
ja	10 (13,3)
nein	65 (86,7)
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie[a], n (%)	
ja	3 (4,0)
nein	72 (96,0)
Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie[a], n (%)	
ja	60 (80,0)
nein	15 (20,0)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie[a], n (%)	
ja	57 (76,0)
nein	18 (24,0)
Pseudomonas aeruginosa Infektion in den letzten 2 Jahren vor Screening in der Hauptstudie, n (%)	

VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	D-IVA/TEZ/VNZ N = 75
positiv	10 (13,3)
negativ	65 (86,7)

a: Eingeschlossen sind Medikamente, die in den 56 Tagen vor der ersten Behandlungsdosis im Behandlungszeitraum der Hauptstudie verabreicht wurden, mit Ausnahme derjenigen, die in der Run-in-Phase begonnen wurden.

Geschlecht basiert auf Daten aus der Verlängerungsstudie. Abstammung und Ethnie basieren auf Daten aus der Hauptstudie. Die vorherige Anwendung von CFTR-Modulatoren umfasst den jeweils zuletzt verwendeten CFTR-Modulator vor der Einwilligungserklärung zur Hauptstudie.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104

Die Studie VX20-121-104 ist eine dreiteilige (Teil A, Teil B, Teil C), multizentrische, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non F) aufweisen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die den letzten Besuch des Behandlungsabschnitts einer der vorangegangenen

Hauptstudien VX20-121-102 (Patientinnen und Patienten mit einer F/MF Mutation) oder VX20-121-103 (Patientinnen und Patienten mit einer non-(F/MF)-Mutation) abgeschlossen hatten und die Auswahlkriterien erfüllten.

Die Gesamtdauer der Studie beträgt 196 Wochen. Teil A der Studie, welcher im vorliegenden Nutzendossier herangezogen wird, umfasst einen 96-wöchigen Behandlungsabschnitt. Patientinnen und Patienten, die diesen Abschnitt vollständig absolvierten und die Eignungskriterien erfüllten, können im Anschluss weitere 48 Wochen an Teil B teilnehmen. Patientinnen und Patienten aus Australien, Kanada, Neuseeland und der Europäischen Union, die den Behandlungsabschnitt in Teil B beenden und ebenfalls die Eignungskriterien erfüllen, haben die Möglichkeit, an Teil C teilzunehmen, der weitere 48 Wochen umfasst. Für alle Patientinnen und Patienten schließt sich nach der letzten Gabe des Prüfpräparats ein 4-wöchiges Safety-Follow-Up an. Alle Patientinnen und Patienten erhalten dabei zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd.

Beginn der Studie war im November 2022 und das Ende von Teil A der Studie (letzter Patient letzte Visite) war im November 2025. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ausschließlich die Daten aus Studienteil A vorliegen, wird im vorliegenden Nutzendossier der *a priori* geplante Interim-Datenschnitt dargestellt, der die finalen Ergebnisse aus Teil A umfasst.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX20-121-104 umfasste Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non F) aufweisen. In Teil A wurden 822 Patientinnen und Patienten von 195 Standorten in Nordamerika, Europa, Israel, Australien und Neuseeland rekrutiert. Davon wiesen 336 Patientinnen und Patienten eine F/MF-Mutation auf und hatten die vorausgegangene Hauptstudie VX20-121-102 abgeschlossen. Die übrigen 486 Patientinnen und Patienten hatten eine non-(F/MF)-Mutation und wurden aus der Hauptstudie VX20-121-103 in die Verlängerungsstudie übernommen.

In **Teil A der Studie VX20-121-104** wurden insgesamt 822 Patientinnen und Patienten untersucht, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurden. Von diesen waren 467 (56,8%) männlich und 355 (43,2%) weiblich. Unter den Patientinnen waren 314 (88,5%) gebärfähig, während 41 (11,5%) nicht gebärfähig waren. Bei 14 (34,1%) der nicht gebärfähigen Patientinnen resultierte dies aus einem chirurgischen Eingriff, während bei 27 Patientinnen (65,9%) ein postmenopausaler Status vorlag. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten an Tag 1 der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 betrug 33,0 ± 12,1 Jahre (Median = 32,7 Jahre). Bei der Screeningvisite der Hauptstudien waren 109 Patientinnen und Patienten (13,3%) im Alter von 12 bis <18 Jahren und 713 Patientinnen und Patienten (86,7%) waren ≥18 Jahre alt. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war weiß (94,3%) und gehörten einer anderen Ethnie als hispanisch/lateinamerikanisch an (92,6%). Insgesamt stammten 340 Patientinnen und Patienten (41,4%) aus Nordamerika und 482 Patientinnen und Patienten (58,6%) aus dem Rest der Welt.

Das durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen und Patienten betrug 65,75 ± 13,71 kg (Median = 64,00 kg). Die durchschnittliche Körpergröße lag bei 168,5 ± 9,8 cm (Median = 168,0 cm). Der durchschnittliche BMI der Patientinnen und Patienten betrug 23,01 ± 3,62 kg/m² (Median = 22,5 kg/m²). Der korrespondierende BMI z-Score der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline der Hauptstudien 20 Jahre oder jünger waren, lag durchschnittlich bei -0,23 ± 0,99 (Median = -0,22).

Krankheitsbezogene Charakteristika der Studienpopulation

In **Teil A der Studie VX20-121-104** verteilten sich die Genotypen der Patientinnen und Patienten auf 336 Patientinnen und Patienten (40,9%) mit einem F/MF-Genotyp, 376 Patientinnen und Patienten (45,7%) mit einem F/F-Genotyp, 35 Patientinnen und Patienten (4,3%) mit einem F/G-Genotyp, 40 Patientinnen und Patienten (4,9%) mit einem F/RF-Genotyp sowie 35 Patientinnen und Patienten (4,3%) mit einem auf IVA/TEZ/ELX-ansprechend/non-F-Genotyp. Der durchschnittliche FEV_1-% zu Baseline der Hauptstudien betrug 66,5 ± 14,9 (Median = 66,9) der damit in einem eingeschränkten Lungenfunktionsbereich lag (normwertiger FEV_1%-Wert: >80 Prozentpunkte, eingeschränkter FEV_1%-Wert: 40-80 Prozentpunkte, stark eingeschränkter FEV_1%-Wert: <40 Prozentpunkte). 19 Patientinnen und Patienten (2,3%) hatten zu Baseline einen FEV_1%-Wert von unter 40 Prozentpunkten, 444 Patientinnen und Patienten (54,0%) hatten einen Wert von ≥40 bis <70 Prozentpunkten, 317 Patientinnen und Patienten (38,6%) hatten einen Wert von ≥70 bis ≤90 Prozentpunkten und 33 Patientinnen und Patienten (4,0%) hatten einen FEV_1%-Wert von >90 Prozentpunkten. Für 9 Patientinnen und Patienten (1,1%) lagen keine Angaben vor. Die Schweißchloridkonzentration an Tag -14 lag bei 169 Patientinnen und Patienten (20,6%) unter 30 mmol/L, während 649 Patientinnen und Patienten (79,0%) eine Schweißchloridkonzentration von 30 mmol/L oder höher hatten. Für 4 Patientinnen und Patienten (0,5%) lagen keine Daten vor. Die durchschnittliche Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudien betrug 47,2 ± 18,6 mmol/L (Median = 46,8 mmol/L). Dabei hatten 156 Patientinnen und Patienten (19,0%) zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration von unter 30 mmol/L, 460 Patientinnen und Patienten (56,0%) hatten eine Konzentration von ≥30 bis <60 mmol/L und 197 Patientinnen und Patienten (24,0%) hatten eine Konzentration von 60 mmol/L oder höher. Für 9 Patientinnen und Patienten (1,1%) lagen keine Angaben vor. Somit hatten viele Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Der durchschnittliche Wert des CFQ-R RD betrug zu Baseline der Hauptstudien 85,1 ± 14,2 Punkte (Median = 88,9). Des Weiteren waren 454 Patientinnen und Patienten (55,2%) in den letzten 2 Jahren vor dem Screening der Hauptstudien positiv auf *Pseudomonas aeruginosa* getestet worden.

Vortherapien und begleitende Therapien

In **Teil A der Studie VX20-121-104** hatten insgesamt 724 Patientinnen und Patienten (88,1%) bereits eine Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator. Davon erhielten 12 Patientinnen und Patienten (1,5%) Kalydeco, 27 Patientinnen und Patienten (3,3%) erhielten Orkambi, 44 Patientinnen und Patienten (5,4%) erhielten Symdeko/Symkevi und 641 Patientinnen und Patienten (78,0%) erhielten Trikafta/Kaftrio. 98 Patientinnen und Patienten (11,9%) hatten keine Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator. Darüber hinaus hatten 524 Patientinnen und Patienten (63,7%) eine frühere Behandlung mit Dornase alfa erhalten, 331 Patientinnen und Patienten (40,3%) eine früher Behandlung mit Azithromycin, 328 Patientinnen und Patienten (39,9%) nahmen inhalative Antibiotika ein, 713 Patientinnen und Patienten (86,7%) nahmen inhalative Bronchodilatatoren ein und 477 Patientinnen und Patienten (58,0%) inhalierten hypertone Kochsalzlösung.

Studien- und Therapieabbrüche

In der **Studie VX20-121-104 (Teil A)** brachen insgesamt 94 von 822 Patientinnen und Patienten (11,4%) die Therapie ab. Die Gründe dafür waren UE (34 von 822 Patientinnen und Patienten, 4,1%), die Verweigerung der weiteren Behandlung nicht aufgrund eines UE (21 von 822 Patientinnen und Patienten, 2,6%), Lost-to-follow-up (3 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,4%), Nichteinhaltung der Studienmedikation (3 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,4%), Nichteinhaltung der Studienvorgaben (1 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,1%), Entscheidung der Ärztin oder des Arztes (6 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,7%), Schwangerschaft (9 von 822 Patientinnen und Patienten, 1,1%), die notwendige Anwendung einer nicht zulässigen Medikation (2 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,2%), Entscheidung des Sponsors (1 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,1%) und sonstige Gründe (14 von 822 Patientinnen und Patienten, 1,7%).

94 von 822 Patientinnen und Patienten (11,4%) brachen die Studie in Teil A ab. Die Gründe dafür waren UE (33 von 822 Patientinnen und Patienten, 4,0%), die Verweigerung der weiteren Behandlung nicht aufgrund eines UE (23 von 822 Patientinnen und Patienten, 2,8%), Lost-to-follow-up (3 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,4%), Nichteinhaltung der Studienvorgaben (6 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,7%), Entscheidung der Ärztin oder des Arztes (6 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,7%), Entscheidung des Sponsors (1 von 822 Patientinnen und Patienten, 0,1%) und sonstige Gründe (22 von 822 Patientinnen und Patienten, 2,7%).

Analysepopulationen

Die Beurteilung der Wirksamkeit in Teil A der Studie VX20-121-104 erfolgte jeweils anhand der Full Analysis Set-Populationen der Verlängerungsstudie (OL-FAS), welche alle Patienten umfasst, die eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/ Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Safety-Population der Verlängerungsstudie (OL-Safety Set), in der die Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase erhalten haben

Studie VX21-121-105

Die Studie VX21-121-105 ist eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und Patienten von 1 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutation im CFTR-Gen. Die Teile A und B umfassen insgesamt drei Kohorten, die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren (Kohorte 2) und im Alter von 1 bis <2 Jahren (Kohorte 3) einschließen. Teil A (Kohorte 1) untersuchte die Sicherheit und Pharmakokinetik von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor über eine Behandlungsdauer von 22 Tagen. Patienten, die an Teil A (Kohorte 1) teilnahmen, durften auch an Teil B (Kohorte 1) teilnehmen (sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten). Nach Abschluss der Behandlung in Teil A (Kohorte 1) wurde von einem internen Vertex-Team eine Überprüfung der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten sowie der verfügbaren PK-Daten durchgeführt, um die Dosierungen und Gewichtsgrenzwerte für Teil B (Kohorte 1) festzulegen. Teil B (Kohorte 1) der Studie VX21-121-105 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren über 24 Wochen.

Beginn der Studie war am 21.06.2022 und das Studienende für Kohorte 1 (letzter Patient aus Kohorte 1 letzte Visite) war am 27.11.2023 (Teil A und Teil B). Im Nutzendossier ist der *a priori* geplante Interim-Datenschnitt dargestellt, der die finalen Daten aus Teil A und B der Kohorte 1 enthält.

Teil A (Kohorte 1)

Insgesamt bestand Teil A (Kohorte 1) der Studie aus einer 28-tägigen Screeningphase (Tag -28 bis Tag 1), einer 22-tägigen Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 22) und einem 28-tägigen Safety-Follow-Up. Die Patientinnen und Patienten erhielten dabei eine Tablette der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit125 mg/50 mg/10 mg, oral qd.

Teil B (Kohorte 1)

Insgesamt bestand Teil B (Kohorte 1) der Studie aus einer 28-tägigen Screeningphase (Tag -56 bis Tag -28), einer 28-tägigen Run-in-Phase (Tag -28 bis Tag 1), einer 24-wöchigen Behandlungsphase und einem 28-tägigen Safety-Follow-Up. Studienteilnehmende, die bereits zu Beginn der Studie eine stabile Behandlung mit IVA/TEZ/ELX erhielten, ließen die Run-in-Phase aus. Alle Patientinnen und Patienten, die an der Run-in-Phase teilnahmen, erhielten zunächst vor Beginn der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ während der 28-tägigen Run-in-Phase gewichtsabhängig IVA/TEZ/ELX: Bei einem Gewicht von <30 kg an Tag -28 erhielten die Patientinnen und Patienten zwei Tabletten der Fixkombination IVA/TEZ/ELX mit je 37,5 mg/25 mg/50 mg oral qd (morgens) zuzüglich einer Tablette Ivacaftor 75 mg im Abstand von 12 Stunden (abends). Bei einem Gewicht von ≥30 kg an Tag -28 wurden zwei Tabletten der Fixkombination IVA/TEZ/ELX mit je 75 mg/50 mg/100 mg oral qd (morgens) zuzüglich einer Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) eingenommen (siehe Tabelle 4-150).

Tabelle 4-150: Gewichtsabhängige Dosierung der Wirkstoffe in Teil B (Kohorte 1) Run-in-Phase

Gewicht an Tag -28	ELX	TEZ	IVA
<30kg	100 mg qd	50 mg qd	75 mg q12h
≥30 kg	200 mg qd	100 mg qd	150 mg q12h
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert Quelle: (235)			

Nach Abschluss der Run-in-Phase erhielten die Patientinnen und Patienten in der Behandlungsphase ebenfalls gewichtsabhängig D-IVA/TEZ/VNZ. Bei einem Gewicht <40 kg an Tag 1 erhielten die Patientinnen und Patienten drei Tabletten der Fixkombination D-IVA/TEZ/VNZ mit je 50 mg/20 mg/4 mg, oral qd und bei einem Gewicht ≥40 kg an Tag 1 zwei Tabletten der Fixkombination D-IVA/TEZ/VNZ mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd (siehe Tabelle 4-151).

Tabelle 4-151: Gewichtsabhängige Dosierung der Wirkstoffe in Teil B (Kohorte 1) Behandlungsphase

Gewicht an Tag 1	VNZ	TEZ	D-IVA
<40 kg	12 mg qd	60 mg qd	150 mg qd
≥40 kg	20 mg qd	100 mg qd	250 mg qd
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert Quelle: (235)			

Charakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX21-121-105 in Kohorte 1 von Teil A und Teil B (Kohorte 1) umfasste Patientinnen und Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutation im CFTR-Gen. In Teil A (Kohorte 1) wurden 17 Patientinnen und Patienten von 8 Standorten in den Vereinigten Staaten und in Teil B (Kohorte 1) 78 Patientinnen und Patienten von 33 Standorten in den Vereinigten Staaten, Europa und Australien rekrutiert. Analysiert wurde das Full Analysis Set (FAS). Darin enthalten waren 78 Patientinnen und Patienten aus Teil B (Kohorte 1) der Studie. 8 CF-Patientinnen und -Patienten (10,3%) davon wurden in insgesamt 3 Studienzentren in Deutschland betreut.

In **Teil B (Kohorte 1) der Studie VX21-121-105** waren 44 Patienten (56,4%) männlich und 34 Patientinnen (43,6%) weiblich. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten lag bei 9,1 ± 1,7 Jahren (Median = 9,3 Jahre). In Teil B (Kohorte 1) waren die meisten Patientinnen und Patienten weiß (91,0%) und hatten eine Ethnie, die nicht hispanisch oder lateinamerikanisch war (79,5%). 47 Patientinnen und Patienten (60,3%) stammten aus Nordamerika und 31 Patientinnen und Patienten (39,7%) aus dem Rest der Welt. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen und Patienten in Teil B (Kohorte 1) lag bei 30,21 ± 7,48 kg (Median = 28,90 kg). Der z-Score des Körpergewichts der Patientinnen und

Patienten betrug im Mittel 0,00 ± 0,89 (Median = 0,04). Die durchschnittliche Körpergröße der Patientinnen und Patienten betrug 133,0 ± 10,5 cm (Median = 133,1 cm). Der z-Score der Körpergröße der Patientinnen und Patienten lag durchschnittlich bei -0,03 ± 0,94 (Median = -0,05). Der durchschnittliche BMI der Patientinnen und Patienten betrug 16,83 ± 2,13 kg/m² (Median = 16,33 kg/m²) und der BMI z-Score lag im Mittel bei 0,07 ± 0,87 (Median = 0,08). Damit wiesen die Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand auf.

Krankheitsbezogene Charakteristika der Studienpopulation.

In **Teil B (Kohorte 1) der Studie VX21-121-105** betrug das durchschnittliche FEV_1% der Patientinnen und Patienten zu Baseline 99,7± 15,1% (Median = 100,5%), der damit bereits in einem normwertigen Lungenfunktionsbereich lag (normwertiger FEV1%-Wert: >80 Prozentpunkte, eingeschränkter FEV_1%-Wert: 40–80 Prozentpunkte, stark eingeschränkter FEV_1%-Wert: <40 Prozentpunkte). Die durchschnittliche Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten zu Baseline in Teil B (Kohorte 1) betrug 40,4 ± 20,9 mmol/L (Median = 39,0 mmol/L). 30 Patientinnen und Patienten (38,5%) hatten davon zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L, 35 Patientinnen und Patienten (44,9%) eine Schweißchloridkonzentration von ≥30 bis <60 mmol/L und lediglich 12 Patientinnen und Patienten (15,4%) eine Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,3%) fehlte dieser Wert. Daher hatten viele Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtenden Bereich sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Der durchschnittliche CFQ-R RD-Wert (Kinderversion) der Patientinnen und Patienten lag bereits zu Baseline mit 84,8 ± 16,1 (Median = 91,7) nahe der Maximalpunktzahl von 100 Punkten. Dabei ist anzumerken, dass die CFQ-R RD-Werte der Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline deutlich über den von CF-Patientinnen und -Patienten berichteten Werten liegen, die noch keine Behandlung mit dem hochwirksamen CFTR-Modulator IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor erhalten haben (207). Des Weiteren hatten 10 Patientinnen und Patienten (12,8%) eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion in den letzten 2 Jahren vor Screening. Die Genotypen der Patientinnen und Patienten verteilten sich in Teil B (Kohorte 1) auf 37 Patientinnen und Patienten (47,4%) mit einem F/F-Genotyp, 24 Patientinnen und Patienten (30,8%) mit einem F/MF-Genotyp, 3 Patientinnen und Patienten (3,8%) mit einem F/G-Genotyp, einer Patientin bzw. einem Patienten (1,3%) mit einem F/RF-Genotyp, 2 Patientinnen und Patienten (2,6%) mit einem F/Other-Genotyp (F/andere/unbekannt). 11 Patientinnen und Patienten (14,1%) wiesen einen auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Genotyp (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/ jede andere) auf, darunter waren 5 Patientinnen und Patienten (6,4%) mit einem auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden/F-Genotyp und 6 Patientinnen und Patienten (7,7%) mit einem auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden/non-F Genotyp.

Vortherapien und begleitende Therapien

In **Teil B (Kohorte 1) der Studie VX21-121-105** hatten insgesamt 66 Patientinnen und Patienten (84,6%) eine Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator, davon erhielten 2 Patientinnen und Patienten (2,6%) Ivacaftor als Monotherapie (Kalydeco), 2 Patientinnen und Patienten (2,6%) waren mit Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) behandelt worden und 62 Patientinnen und Patienten (79,5%) erhielten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor als Triple-Kombination (Trikafta oder Kaftrio) zuzüglich Ivacaftor. Des Weiteren hatten 49 Patientinnen und Patienten (62,8%) eine frühere Behandlung mit Dornase alfa erhalten, 10 Patientinnen und Patienten (12,8%) eine frühere Behandlung mit Azithromycin, 3 Patientinnen und Patienten (3,8%) eine frühere Behandlungng mit inhalierten Antibiotika, 61 Patientinnen und Patienten (78,2%) eine frühere Behandlung mit inhalierten Bronchodilatatoren und 58 Patientinnen und Patienten (74,4%) eine frühere Behandlung mit inhalierter hypertoner Kochsalzlösung.

Die Angaben zu den Begleittherapien der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sind in Tabelle 4-145 bis Tabelle 4-148 zu finden.

Mindestens eine, zu Baseline laufende, Antibiotikatherapie erhielten 19,23% der Patientinnen und Patienten. Während der Studie benötigten 34,62% der Patientinnen und Patienten keine Antibiotikatherapie und 65,38% der Patientinnen und Patienten mindestens eine Antibiotikatherapie. 42,86% der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline kein Antibiotikum bekamen, benötigten auch unter der Behandlung während der Studie weiterhin keine Antibiotikatherapie.

Außerdem bekamen während der Studie 6,41% der Patientinnen und Patienten mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie. Von den Patientinnen und Patienten, die zu Baseline kein Antibiotikum bekamen, erhielten während der Studie 6,35% mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie und 93,65% der Patientinnen und Patienten benötigten auch weiterhin keine i.v. Antibiotikatherapie.

Mindestens eine, zu Baseline laufende Physiotherapie erhielten 73,08% der Patientinnen und Patienten. Während der Studie lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit laufender Physiotherapie bei 73,08%.

Mindestens eine Form von inhalativer Medikation bekamen zu Baseline 92,31% der Patientinnen und Patienten. Während der Studie lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens eine Form einer inhalativer Medikation bei 93,59%. 85,90% der Patientinnen und Patienten erhielt zu Baseline sowie während der Studie mindestens eine laufende mykolytische Therapie. Mindestens eine inhalative Medikation gegen eine obstruktive Lungenerkrankung bekamen zu Baseline 76,92% der Patientinnen und Patienten. Während der Studie lag der Anteil ebenfalls stabil bei 78,21% der Patientinnen und Patienten.

Sowohl zu Baseline als auch nach 24 Wochen erhielten 98,72% der Patientinnen und Patienten mindestens eine laufende CF-bezogene Medikation.

Studien- und Therapieabbrüche

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) brach eine Patientin bzw. ein Patient (1,3%), die Therapie aufgrund des Auftretens von UE ab (PT Ermüdung, PT Husten).

Analysepopulationen

Die Beurteilung der Pharmakokinetik in Teil A (Kohorte 1) und die Beurteilung der Pharmakokinetik und Wirksamkeit in Teil B (Kohorte 1) der Studie VX21-121-105 erfolgte jeweils anhand der Full Analysis Set (FAS)-Populationen, welche alle Patienten umfasst, die aufgrund der entsprechenden Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/ Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Safety-Populationen für die Run-in Phase und der Behandlungsphase, in der die Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle Sicherheitsanalysen wurden für Teil A und Teil B (Kohorte 1), basierend auf den Daten aus den entsprechenden Behandlungszeiträumen für das Safety Set, getrennt durchgeführt.

Verlängerungsstudie VX22-121-106

Die Studie VX22-121-106 ist eine zweiteilige (Teil A, Teil B), multizentrische, offene Phase-III-Multikohorten-Verlängerungsstudie (Kohorten 1-3) der Hauptstudie VX21-121-105 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie, mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutation im CFTR Gen. Die Teile A und B umfassen insgesamt drei Kohorten: Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 2) sowie im Alter von 1 bis unter 2 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 3). Patientinnen und Patienten, die den letzten Besuch des Behandlungsabschnitts der vorangehenden Hauptstudie VX21-121-105 absolvieren und die jeweiligen Auswahlkriterien erfüllen, können in die Verlängerungsstudie aufgenommen werden.

Für Patientinnen und Patienten der Kohorte 1 beträgt die Gesamtdauer der Studie 196 Wochen ab der ersten Gabe des Prüfpräparats. Teil A der Studie umfasst einen 96-wöchigen Behandlungsabschnitt. Patientinnen und Patienten der Kohorte 1, die den letzten Besuch des Behandlungsabschnitts in Teil A absolvieren und die Eignungskriterien erfüllen, können optional an Teil B teilnehmen, der weitere 96 Wochen umfasst. Für alle Patientinnen und Patienten schließt sich nach der letzten Gabe des Prüfpräparats ein 4-wöchiges Safety-Follow-Up an. Die Dosierung von D-IVA/TEZ/VNZ in Kohorte 1 erfolgte gewichtsabhängig. Bei einem Körpergewicht von <40 kg erhielten die Patientinnen und Patienten drei Tabletten der Fixkombination D-IVA/TEZ/VNZ mit je 50 mg/20 mg/4 mg, oral qd und bei einem Gewicht von ≥40 kg zwei Tabletten der Fixkombination D-IVA/TEZ/VNZ mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd. Erhöht sich das Körpergewicht einer Patientin oder eines Patienten bei zwei aufeinanderfolgenden geplanten Visiten auf eine höhere Gewichtsklasse, erfolgt ab der zweiten Visite, bei der das höhere Gewicht festgestellt wurde, die Gabe der entsprechend höheren Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ.

Der Studienbeginn war im August 2023 und das Ende von Teil A der Studie für Kohorte 1 (letzter Patient aus Kohorte 1 letzte Visite) war im September 2025. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ausschließlich die Daten aus Studienteil A vorliegen, wird im vorliegenden Nutzendossier der a priori geplante Interim-Datenschnitt dargestellt, der die finalen Ergebnisse aus Teil A der Kohorte 1 umfasst.

Charakteristika der Studienpopulation

Die Studienpopulation der Studie VX22-121-106 umfasst Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von 1 bis 11 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie, mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutation im CFTR Gen. Die Teile A und B umfassen insgesamt drei Kohorten: Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 2) sowie im Alter von 1 bis unter 2 Jahren bei Einschluss in die Hauptstudie (Kohorte 3). In Teil A, Kohorte 1 wurden 75 Patientinnen und Patienten von 37 Standorten in Nordamerika, Europa, Australien und Neuseeland rekrutiert, die zuvor die Hauptstudie VX21-121-105 erfolgreich abgeschlossen hatten.

In **Teil A (Kohorte 1) der Studie VX22-121-106** wurden insgesamt 75 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Von diesen waren 42 (56,0%) männlich und 33 (44,0%) weiblich. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten an Tag 1 der Hauptstudie VX21-121-105 betrug 9,1 ± 1,7 Jahre (Median = 9,4 Jahre). Der Großteil der Patientinnen und Patienten war weiß (92,0%) und hatten eine Ethnie, die nicht hispanisch oder lateinamerikanisch war (80,0%). Insgesamt stammten 45 Patientinnen und Patienten (60,0%) aus Nordamerika und 30 Patientinnen und Patienten (40,0%) aus dem Rest der Welt. Das durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen und Patienten betrug 30,08 ± 7,01 kg (Median = 29,00 kg). Der z-Score des Körpergewichts der Patientinnen und Patienten betrug im Mittel -0,01 ± 0,88 (Median = 0,00). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (68; 90,7%) wog unter 40 kg, während 7 (9,3%) ein Körpergewicht von ≥40 kg aufwiesen. Die durchschnittliche Körpergröße der Patientinnen und Patienten betrug 132,9 ± 10,4 cm (Median = 133,1 cm) und der z-Score der Körpergröße lag durchschnittlich bei -0,05 ± 0,95 (Median = -0,06). Der durchschnittliche BMI der Patientinnen und Patienten lag bei 16,80 ± 2,02 kg/m² (Median = 16,39 kg/m²) und der BMI z-Score betrug im Mittel 0,07 ± 0,86 (Median = 0,09). Damit wiesen die Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand auf.

Krankheitsbezogene Charakteristika der Studienpopulation

In **Teil A (Kohorte 1) der Studie VX22-121-106** verteilten sich die Genotypen der Patientinnen und Patienten auf 24 Patientinnen und Patienten (32,0%) mit einem F/MF-Genotyp, 36 Patientinnen und Patienten (48,0%) mit einem F/F-Genotyp, 2 Patientinnen und Patienten (2,7%) mit einem F/G-Genotyp, eine Patientin bzw. ein Patient (1,3%) mit einem F/RF-Genotyp und eine Patientin bzw. ein Patient (1,3%) mit einem F/andere-Genotyp. Zudem hatten 11 Patientinnen und Patienten (14,7%) einen auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden

Genotyp (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/jede andere), darunter waren 5 Patientinnen und Patienten (6,7%) mit einem auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden/F-Genotyp sowie 6 Patientinnen und Patienten (8,0%) mit einem auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden/non-F-Genotyp. Das durchschnittliche FEV_1% der Patientinnen und Patienten zu Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 betrug 99,9 ± 15,3% (Median = 101,3%). Eine Patientin bzw. ein Patient (1,3%) hatte einen FEV_1%-Wert von <40 Prozentpunkten, eine weitere Patientin bzw. ein weiterer Patient (1,3%) hatte einen FEV_1%-Wert zwischen ≥40 und <70 Prozentpunkten, 14 Patientinnen und Patienten (18,7%) lagen im Bereich von ≥70 bis ≤90 Prozentpunkten und 58 Patientinnen und Patienten (77,3%) hatten einen FEV_1%-Wert >90 Prozentpunkten. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,3%) fehlte der Wert. Damit lag die Mehrheit der Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline der Hauptstudie in einem normwertigen Lungenfunktionsbereich (normwertiger FEV1%-Wert: >80 Prozentpunkte, eingeschränkter FEV_1%-Wert: 40–80 Prozentpunkte, stark eingeschränkter FEV_1%-Wert: <40 Prozentpunkte). Die durchschnittliche Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten zu Baseline der Hauptstudie betrug 40,8 ± 21,2 mmol/L (Median = 39,0 mmol/L). 29 Patientinnen und Patienten (38,7%) hatten zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L, 33 Patientinnen und Patienten (44,0%) eine Schweißchloridkonzentration von ≥30 bis <60 mmol/L und 12 Patientinnen und Patienten (16,0%) eine Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,3%) fehlte der Wert. Somit hatte ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits zu Baseline eine Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den in der Allgemeinbevölkerung zu beobachtenden Bereich sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Der durchschnittliche CFQ-R RD-Wert (Kinderversion) der Patientinnen und Patienten lag bereits zu Baseline mit 84,7 ± 16,4 Punkten (Median = 91,7) nahe der Maximalpunktzahl von 100 Punkten. Des Weiteren waren 10 Patientinnen und Patienten (13,3%) in den letzten 2 Jahren vor dem Screening der Hauptstudie positiv auf *Pseudomonas aeruginosa* getestet worden.

Vortherapien und begleitende Therapien

In **Teil A (Kohorte 1) der Studie VX22-121-106** hatten insgesamt 63 Patientinnen und Patienten (84,0%) bereits eine Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator. Davon erhielten 2 Patientinnen und Patienten (2,7%) zuvor Ivacaftor als Monotherapie (Kalydeco), 2 Patientinnen und Patienten (2,7%) waren mit Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) vorbehandelt und 59 Patientinnen und Patienten (78,7%) erhielten die Triple-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Trikafta oder Kaftrio) zuzüglich Ivacaftor. 12 Patientinnen und Patienten (16,0%) hatten keine Vorbehandlung mit einem CFTR-Modulator. Darüber hinaus hatten 48 Patientinnen und Patienten (64,0%) eine frühere Behandlung mit Dornase alfa erhalten, 10 Patientinnen und Patienten (13,3%) eine frühere Behandlung mit Azithromycin, 3 Patientinnen und Patienten (4,0%) eine frühere Behandlung mit inhalativen Antibiotika, 60 Patientinnen und Patienten (80,0%) eine frühere Behandlung mit inhalativen Bronchodilatatoren und 57 Patientinnen und Patienten (76,0%) eine frühere Behandlung mit inhalierter hypertoner Kochsalzlösung.

Studien- und Therapieabbrüche

In der **Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)** brachen insgesamt 6 von 75 Patientinnen und Patienten (8,0%) die Therapie ab. Die Gründe dafür waren UE (2 von 75 Patientinnen und Patienten, 2,7%), die Verweigerung der weiteren Behandlung nicht aufgrund eines UE (1 von 75 Patientinnen und Patienten, 1,3%), Nichteinhaltung der Studienmedikation (1 von 75 Patientinnen und Patienten, 1,3%). Nichteinhaltung der Studienvorgaben (1 von 75 Patientinnen und Patienten, 1,3%), und Entscheidung der Ärztin oder des Arztes (1 von 75 Patientinnen und Patienten, 1,3%).

6 von 75 Patientinnen und Patienten (8,0%) brachen die Studie in Teil A ab. Die Gründe dafür waren UE (1 von 75 Patientinnen und Patienten, 1,3%), die Verweigerung der weiteren Behandlung nicht aufgrund eines UE (2 von 75 Patientinnen und Patienten, 2,7%), Nichteinhaltung der Studienvorgaben (1 von 75 Patientinnen und Patienten, 1,3%), Entscheidung der Ärztin oder des Arztes (2 von 75 Patientinnen und Patienten, 2,7%).

Analysepopulationen

Die Beurteilung der Wirksamkeit in Teil A (Kohorte 1) der Studie VX22-121-106 erfolgte jeweils anhand der Full Analysis Set-Populationen der Verlängerungsstudie (OL-FAS), welche alle Patienten umfasst, die eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse der Sicherheits-/ Verträglichkeitsdaten erfolgte auf Basis der Safety-Population der Verlängerungsstudie (OL-Safety Set), in der die Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation während der Behandlungsphase erhalten haben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Verlängerungsstudie VX20-121-104

Genau wie für die Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103, wird auch für deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Der überwiegende Anteil der eingeschlossenen CF-Patientinnen und Patienten war weißer Abstammung (94,3%). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten, europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren sowie CF-Zentren in Australien, Neuseeland und Israel. Insgesamt waren 14 Studienzentren in Deutschland beteiligt. Auch in Deutschland erfolgt die Versorgung von CF-Patientinnen und Patienten regelhaft in spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen.

Im Rahmen der Verlängerungsstudie wurde Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verabreicht. Dies entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch vom 09.04.2026 definierten Best-Supportive-Care von CF-Patientinnen und Patienten sowie ebenfalls den aktuell geltenden Leitlinien und Empfehlungen zur Versorgung von CF-Patientinnen und Patienten in Deutschland (4, 209, 210). Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Studie VX21-121-105

In der Gesamtschau betrachtet, wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VX21-121-105 auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Der überwiegende Anteil der eingeschlossenen CF-Patientinnen und -Patienten war weißer Abstammung (Teil A (Kohorte 1): 100%; Teil B (Kohorte 1): 91,0%). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten, europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren sowie CF-Zentren in Australien. In Teil B (Kohorte 1) der Studie VX21-121-105 wurden insgesamt 8 CF-Patientinnen und Patienten (10,3%) in 3 Studienzentren in Deutschland untersucht und behandelt. Auch die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Deutschland erfolgt in spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen.

Im Rahmen der Studie VX21-121-105 (Teil A und Teil B, Kohorte 1) wurde Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verabreicht. Diese umfasste insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie sowie Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen (siehe Tabelle 4-145 bis Tabelle 4-147). Dies entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch vom 09.04.2026 definierten Best-Supportive-Care von CF-Patientinnen und Patienten sowie ebenfalls den aktuell geltenden Leitlinien und Empfehlungen zur Versorgung von CF-Patientinnen und Patienten in Deutschland (4, 209, 210). Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Verlängerungsstudie VX22-121-106

Auch für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wird davon ausgegangen, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Der überwiegende Anteil der eingeschlossenen CF-Patientinnen und Patienten war weißer Abstammung (92,0%). Die Studiendurchführung erfolgte ausschließlich in spezialisierten, europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren sowie CF-Zentren in Australien, Neuseeland und Israel. Insgesamt nahmen 4 deutsche Studienzentren an der Verlängerungsstudie teil. Auch die Versorgung der Patientinnen und Patienten in Deutschland erfolgt in spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen.

Im Rahmen der Verlängerungsstudien wurde Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verabreicht. Dies entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch vom 09.04.2026 definierten Best-Supportive-Care von CF-Patientinnen und Patienten sowie ebenfalls den aktuell geltenden Leitlinien und Empfehlungen zur Versorgung von CF-Patientinnen und Patienten in Deutschland (4, 209, 210). Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

Tabelle 4-152: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX20-121-104	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
VX21-121-105	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
VX20-121-106	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie VX20-121-104 ist eine einarmige, dreiteilige (Teil A, Teil B, Teil C), multizentrische, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend /non F) aufweisen. Die Studienteilnehmenden sowie die involvierten Prüfärztinnen und -ärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

Die Studie VX21-121-105 ist eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische offene Phase-III-Multikohorten-Studie zur Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und Patienten von 1 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutation im CFTR-Gen. Die Teile A und B beinhalten insgesamt drei Kohorten, die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren (Kohorten 2) und im Alter von 1 bis <2 Jahren (Kohorte 3) umfassen. Die Studienteilnehmenden wie auch die Prüfärzt/innen und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

Die Studie VX22-121-106 ist eine einarmige, zweiteilige (Teil A, Teil B), multizentrische, offene Phase-III-Multikohorten-Verlängerungsstudie (Kohorte 1-3) der Hauptstudie VX21-121-105 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von

Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren bei Eintritt in die Hauptstudie mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden Mutation im CFTR-Gen. Die Teile A und B beinhalten insgesamt drei Kohorten, die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren bei Eintritt in die Hauptstudie (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren bei Eintritt in die Hauptstudie (Kohorte 2) sowie im Alter von 1 bis <2 Jahren bei Eintritt in die Hauptstudie (Kohorte 3) umfassen. Die Studienteilnehmenden sowie die involvierten Prüfärztinnen und -ärzte und weiteres Personal, das in die Studie involviert war, waren bezüglich der Studienmedikation nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-153: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Endpunkt	**Untersucht in Studie**		
	VX20-121-104 (Teil A)	**VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)**	**VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)**
Mortalität: Anzahl der Todesfälle	ja	ja	ja
Morbidität: Pulmonale Exazerbationen			
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“	ja	ja	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie		
	VX20-121-104 (Teil A)	**VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)**	**VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)**
• Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	nein	ja	nein
• Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	nein	ja	nein
• Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	nein	ja	nein
Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) gegenüber Baseline	ja	ja	ja
Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline	nein	ja	ja
Morbidität: Schweißchloridkonzentration			
• Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline	ja	ja	ja
• Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L	ja	ja	ja
• Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L	ja	ja	ja
Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand			
• Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline	ja	ja	ja
• Absolute Veränderung des BMI z-Score gegenüber Baseline	ja	ja	ja
• Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline	ja	ja	ja
• Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Score gegenüber Baseline	nein	ja	ja
• Absolute Veränderung de Körpergröße gegenüber Baseline	nein	ja	ja
• Absolute Veränderung des Körpergröße z-Score gegenüber Baseline	nein	ja	ja
Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
• Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen o Atmungssystem (Kinder-Version und Eltern-Version)	ja	ja	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie		
	VX20-121-104 (Teil A)	**VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)**	**VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)**
○ Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) ○ Gewichtsprobleme (Eltern-Version)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
• Absolute Veränderung der Punktzahl gegenüber Baseline in den Domänen ○ Körperbild (Kinder-Version und Eltern-Version) ○ Essstörungen (Kinder-Version und Eltern-Version) ○ Gefühlslage (Kinder-Version und Eltern-Version) ○ Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version) ○ Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version und Eltern-Version) ○ Therapiebelastung (Kinder-Version und Eltern-Version) ○ Vitalität (Eltern-Version) ○ Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) ○ Schulaktivitäten (Eltern-Version)	ja	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:			
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	ja	ja	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT			
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT	ja	ja	ja

Endpunkt	Untersucht in Studie		
	VX20-121-104 (Teil A)	**VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)**	**VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)**
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT	ja	ja	ja
• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT	ja	ja	ja
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-154: Operationalisierung von Mortalität Anzahl der Todesfälle – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	**Anzahl der Todesfälle** Die Anzahl der Todesfälle ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die innerhalb der Behandlungsphase der Studie ein UE gemeldet wurde, das den Tod der Studienteilnehmerin oder des Studienteilnehmers verursachte, bzw. einen Behandlungs- oder Studienabbruch aufgrund von Tod zur Folge hatte. Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Die Analysen und die Darstellung beruhen jeweils auf dem OL-Safety Set (Teil A).
VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 wurde der Endpunkt entsprechend der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 erhoben und operationalisiert. Die Analysen und die Darstellung beruhen jeweils auf dem Safety Set (Teil B, Kohorte 1).
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 operationalisiert. Die Analysen und die Darstellung beruhen jeweils auf dem OL-Safety Set (Teil A, Kohorte 1).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; Studie VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 822
In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sind keine Todesfälle aufgetreten.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sind keine Todesfälle aufgetreten.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sind keine Todesfälle aufgetreten.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sind keine Todesfälle aufgetreten.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 822
In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) sind keine Todesfälle aufgetreten.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) sind keine Todesfälle aufgetreten.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-158: Operationalisierung von Morbidität: pulmonale Exazerbationen – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
VX20-121-104 (Teil A)	**Pulmonale Exazerbationen** In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 entspricht die Definition einer pulmonalen Exazerbation der Definition in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103. Die folgenden Endpunkte wurden im Rahmen der pulmonalen Exazerbation im kumulativen Wirksamkeitszeitraum der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103, sowie der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) betrachtet und werden in diesem Abschnitt des Nutzenbewertungsdossiers dargestellt: • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation

Studie	Operationalisierung
	Der Analysezeitraum umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 (für Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien zu D-IVA/TEZ/VNZ randomisiert wurden) bzw. in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (für Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien nicht zu D-IVA/TEZ/VNZ randomisiert wurden) bis Woche 96 (oder der letzten Visite falls früher) in Teil A der Verlängerungsstudie. Für Patientinnen und Patienten, die nicht in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 eingeschlossen wurden und in den Hauptstudien zu D-IVA/TEZ/VNZ randomisiert waren, entspricht dieser Zeitraum der Analyseperiode der jeweiligen Hauptstudie. Die Analysen beruhen jeweils auf dem kumulativen Wirksamkeits-Set, das alle Studienteilnehmenden umfasst, die mindestens eine Dosis D-IVA/TEZ/VNZ entweder in den Hauptstudien VX20-121-102 oder VX20-121-103 und/oder mindestens eine Dosis D-IVA/TEZ/VNZ in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) erhalten haben. Darüber hinaus wurde die • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ betrachtet. Das Auftreten des PT wurde im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT dokumentiert. Der PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ ist Teil des international standardisierten medizinischen Terminologiesystems MedDRA (MedDRA Code 10070608) und zählt zum High Level Term „Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge“ innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Dargestellt wird die • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sowie • die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit diesem UE nach Schweregrad (Maximum Grad 1 bis Grad 5), und • die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem schweren UE (Grad ≥3) sowie • die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung der Prüfärztin oder des Prüfarztes unter Berücksichtigung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Kriterien, Version 5.0). Dargestellt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, das bis Woche 96 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat, sowie der entsprechende prozentuale Anteil. Zusätzlich wird die expositionsadjustierte Ereignisrate als Anzahl an Ereignissen pro 100 Patientenjahre angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem OL-Safety Set (Teil A).
VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 entspricht die Definition einer pulmonalen Exazerbation der Definition in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103. Die folgenden Endpunkte wurden im Rahmen der pulmonalen Exazerbation in einem Zeitraum von 24 Wochen betrachtet: • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation

Studie	Operationalisierung
	• Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation • Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation • Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation In diesem Abschnitt wird jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation und die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation bis Woche 24 dargestellt. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation und die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation inkl. der medianen ereignisfreien Zeit dargestellt. Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (FAS) vs. non-(F/MF) (FAS) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (FAS). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem FAS (Teil B, Kohorte 1). Darüber hinaus wurde die • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ betrachtet. In der Studie VX21-121-105 wurde das Auftreten des PT im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse dokumentiert. Hier wurde das Vorliegen einer pulmonalen Exazerbation durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt anhand der vorliegenden Krankheitsanzeichen/Symptomen festgestellt. Dargestellt wird die • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sowie • die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit diesem UE nach Schweregrad (Maximum Grad 1 oder 2/ Maximum Grad 3, 4 oder 5) und • die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“, die bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftraten. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte analog zur Klassifizierung in der Verlängerungsstudie VX20-121-104. Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Diese Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set (Teil B, Kohorte 1).
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 entspricht die Definition einer pulmonalen Exazerbation der Definition in der Hauptstudie VX21-121-105. Im kumulativen Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und der Verlängerungsstudie VX21-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurden die gleichen Endpunkte im Rahmen der pulmonalen Exazerbation betrachtet, wie in der Verlängerungsstudie VX20-121-

Studie	Operationalisierung
	104, und in diesem Abschnitt des Nutzenbewertungsdossiers dargestellt. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) bis Woche 96 (oder der letzten Visite, falls früher) in Teil A der Verlängerungsstudie VX22 121 106 (Kohorte 1). Für Patientinnen und Patienten, die nicht in Teil A der Verlängerungsstudie VX22-121-106 eingeschlossen wurden, entspricht dieser Zeitraum der Analyseperiode der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1). Die Analysen beruhen jeweils auf dem kumulativen Wirksamkeits-Set, das alle Studienteilnehmenden umfasst, die in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis D-IVA/TEZ/VNZ erhalten haben und/oder mindestens eine Dosis D-IVA/TEZ/VNZ in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) erhalten haben. Darüber hinaus wurde die • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ betrachtet. Die Operationalisierung erfolgte analog zur Verlängerungsstudie VX20-121-104. Dargestellt ist dieAnzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, das bis Woche 96 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat, sowie der entsprechende prozentuale Anteil. Zusätzlich wird die expositionsadjustierte Ereignisrate als Anzahl an Ereignissen pro 100 Patientenjahre angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem OL-Safety Set (Teil A, Kohorte 1).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen während des kumulativen Wirksamkeitszeitraums für die Hauptstudien VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 und Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kumulatives Wirksamkeits-Set)

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/ TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/ TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 196	N = 248	N = 284
Anzahl an Tagen (Jahren) der PEx-Analyseperiode	107.380 (319,6)	174.891 (520,5)	156.837 (466,8)	249.311 (742,0)
Pulmonale Exazerbationen				
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	58 (34,1)	83 (42,3)	79 (31,9)	101 (35,6)
Gesamtzahl an Ereignissen	104	180	123	186
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,33	0,35	0,26	0,25
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation				
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	16 (9,4)	17 (8,7)	16 (6,5)	25 (8,8)
Gesamtzahl an Ereignissen	21	24	20	38
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,07	0,05	0,04	0,05
i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation				
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	23 (13,5)	24 (12,2)	19 (7,7)	30 (10,6)
Gesamtzahl an Ereignissen	35	35	23	48
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,11	0,07	0,05	0,06

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/ TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/ TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 196	N = 248	N = 284
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation				
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	23 (13,5)	24 (12,2)	19 (7,7)	31 (10,9)
Gesamtzahl an Ereignissen	35	36	23	53
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,11	0,07	0,05	0,07

Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 (für Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien zu D-IVA/TEZ/VNZ randomisiert wurden) bzw. in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (für Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien nicht zu D-IVA/TEZ/VNZ randomisiert wurden) bis zur Woche 96 Visite (oder der letzten Visite falls früher) in Teil A der Verlängerungsstudie. Für Patientinnen und Patienten, die nicht in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 eingeschlossen wurden und in den Hauptstudien zu D-IVA/TEZ/VNZ randomisiert waren, entspricht dieser Zeitraum der Analyseperiode der jeweiligen Hauptstudie.

Eine pulmonale Exazerbation ist definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.

Die Gesamtzahl der Tage berechnet sich aus der Summe der individuellen Dauer (tatsächliche Anzahl der Tage) des PEx-Analysezeitraums aller Patientinnen und Patienten.

Die Gesamtzahl der Jahre berechnet sich aus der Gesamtzahl der Tage geteilt durch 336 (für Analysezwecke ist 1 Jahr definiert als 48 Wochen oder 336 Tage).

Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr berechnet sich aus der Gesamtzahl der Ereignisse mal 336 geteilt durch die Gesamtzahl der Tage des PEx-Analysezeitraums.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.3.1.1a, Tabelle 14.2.3.1.2a, Tabelle 14.2.3.2.1a und Tabelle 14.2.3.2.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

Tabelle 4-159 zeigt die Ergebnisse für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, mindestens einer i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie mindestens einer pulmonalen Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikabehandlung führte, unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im kumulativen Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien VX20-121-102 undVX20-121-103 sowie der Verlängerungsstudie VX20-121-104.

Insgesamt trat während des kumulativen Wirksamkeitszeitraums der Hauptstudie VX20-121-102 und der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) bei 58 von 170 Patientinnen und Patienten (34,1%), die in der Hauptstudie IVA/TEZ/ELX und erst ab der Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten in einem Beobachtungszeitraum von

insgesamt 107.380 Tagen, mindestens eine pulmonale Exazerbation unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr betrug 0,33. Bei 16 Patientinnen und Patienten (9,4%) führte mindestens eine pulmonale Exazerbation zu einer Hospitalisierung, bei 23 Patientinnen und Patienten (13,5%) erforderte mindestens eine pulmonale Exazerbation eine i.v. Antibiotikabehandlung und bei 23 Patientinnen und Patienten (13,5%) führte mindestens eine pulmonale Exazerbation zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikabehandlung. Die beobachteten Ereignisraten pro Jahr lagen bei 0,07 für eine Hospitalisierung aufgrund einer pulmonalen Exazerbation und jeweils bei 0,11 für eine i.v. Antibiotikabehandlung aufgrund einer pulmonalen Exazerbation bzw. für eine pulmonale Exazerbation die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikabehandlung führte.

Bei den Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-102 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, trat bei 83 von 196 Patientinnen und Patienten (42,3%) in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 175.891 Tagen mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag bei 0,35. Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen traten bei 17 Patientinnen und Patienten (8,7%) auf. Die beobachtete Ereignisrate betrug 0,05. I.v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen und pulmonale Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung und/oder eine i.v. Antibiotikabehandlung führten, traten bei 24 Patientinnen und Patienten (12,2%) auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag jeweils bei 0,07.

Im kumulativen Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie VX20-121-103 und der Verlängerungsstudie VX20-121-104 trat bei 79 von 248 Patientinnen und Patienten (31,9%), die in der Hauptstudie IVA/TEZ/ELX und erst ab der Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 156.837 Tagen mindestens eine pulmonale Exazerbation unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr betrug 0,26. Bei 16 Patientinnen und Patienten (6,5%) führte mindestens eine pulmonale Exazerbation zu einer Hospitalisierung, bei 19 Patientinnen und Patienten (7,7%) führte mindestens eine pulmonale Exazerbation zu einer i.v. Antibiotikabehandlung und bei 19 Patientinnen und Patienten (7,7%) führte mindestens eine pulmonale Exazerbation zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikabehandlung. Die beobachteten Ereignisraten pro Jahr betrugen 0,04 für eine Hospitalisierung aufgrund einer pulmonalen Exazerbation sowie 0,05 für eine i.v. Antibiotikabehandlung aufgrund einer pulmonalen Exazerbation bzw. für eine pulmonale Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikabehandlung führte.

Bei den Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-103 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, trat bei 101 von 284 Patientinnen und Patienten (35,6%) in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 249.311 Tagen mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr betrug 0,25. Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen traten bei 25 Patientinnen und Patienten (8,8%) auf. Die beobachtete Ereignisrate betrug 0,05. I.v. Antibiotika-behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen traten bei 30 Patientinnen und Patienten (10,6%) auf und pulmonale Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung und/oder eine i.v. Antibiotikabehandlung führten, traten bei

31 Patientinnen und Patienten (10,9%) auf. Die beobachteten Ereignisraten pro Jahr betrugen 0,06 und 0,07.

Insgesamt traten somit pulmonale Exazerbationen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ über den gesamten Beobachtungszeitraum mit niedrigen Raten auf. Dabei war insbesondere das Auftreten von schweren und sehr schweren Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikabehandlung und/oder eine Hospitalisierung erforderten, sehr gering. Die Ergebnisse weisen auf eine gleichbleibend hohe Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ über den kumulativen Wirksamkeitszeitraum hin.

Mit Ausnahme einer Patientin bzw. eines Patienten wurden alle pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, mit i.v. Antibiotika behandelt und erfüllten damit zugleich die Definition einer „mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation“. Allerdings führten nicht alle Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt wurden, auch zu einer Hospitalisierung. Dies stützt die im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Orphan-Bewertung von D-IVA/TEZ/VNZ getroffene Aussage der DGP, dass alle mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen schwerere Ereignisse darstellen und dass die Untergruppe der Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen, die schwersten Exazerbationsereignisse abbilden (14). Damit wird erneut die klare Patientenrelevanz beider Endpunkte unterstrichen.

Die nachfolgende Tabelle 4-160 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 96. Dieser Endpunkt ist in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ein Endpunkt der Kategorie Morbidität (15), unmittelbar patientenrelevant und daher zu berücksichtigen.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
	n (%)	Ereignisse/ 100 Patientenjahre
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“	300 (36,5)	41,87
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5)		
Grad 1 (mild)	74 (9,0)	-
Grad 2 (moderat)	190 (23,1)	-
Grad 3 (schwer)	36 (4,4)	-
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	0	-
Grad 5 (Tod)	0	-

Verlängerungsstudie VX20-121-104	D-IVA/TEZ/VNZ	
	N = 822	
	n (%)	Ereignisse/ 100 Patientenjahre
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“	36 (4,4)	2,66
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“	80 (9,7)	6,68
MedDRA Version 28.0. Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabellen 14.3.1.2a, 14.3.1.5a, 14.3.2.2a und 14.3.2.7a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).		

Tabelle 4-160 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 96 in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104. Dieses UE trat bei 300 der 822 Patientinnen und Patienten (36,5%) auf, mit einer Ereignisrate von 41,87 pro 100 Patientenjahre. Dabei waren die Ereignisse bei 74 Patientinnen und Patienten (9,0%) mild (Grad 1) und bei 190 Patientinnen und Patienten (23,1%) moderat (Grad 2). Schwere UE (Grad 3) traten bei 36 Patientinnen und Patienten (4,4%) auf, mit einer Ereignisrate von 2,66 pro 100 Patientenjahre. Keines der Ereignisse war potenziell lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5). Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF in Form eines SUE wurden bei 80 der 822 Patientinnen und Patienten (9,7%) berichtet, mit einer Ereignisrate von 6,68 pro 100 Patientenjahre.

Insgesamt war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 mit der Häufigkeit in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 vergleichbar.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Anzahl an Tagen (Jahren) des PEx-Analysezeitraums	13.188 (39,3)
Pulmonale Exazerbationen	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	6 (7,69)
Gesamtzahl an Ereignissen	6

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,15
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	1 (1,28)
Gesamtzahl an Ereignissen	1
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,03
i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	1 (1,28)
Gesamtzahl an Ereignissen	1
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,03
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	1 (1,28)
Gesamtzahl an Ereignissen	1
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,03

Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 24 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei der oder dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert.

Eine pulmonale Exazerbation ist definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.

Die Gesamtzahl der Tage berechnet sich aus der Summe der individuellen Dauer (tatsächliche Anzahl der Tage) des PEx-Analysezeitraums aller Patientinnen und Patienten.

Die Gesamtzahl der Jahre berechnet sich aus der Gesamtzahl der Tage geteilt durch 336 (für Analysezwecke ist 1 Jahr definiert als 48 Wochen oder 336 Tage).

Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr berechnet sich aus der Gesamtzahl der Ereignisse mal 336 geteilt durch die Gesamtzahl der Tage des PEx-Analysezeitraums.

Quelle: Tabelle 3.2.1.13 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-161 zeigt die Ergebnisse für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, mindestens einer i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt trat bis Woche 24 bei 6 von 78 Patientinnen und Patienten (7,69%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die beobachtete

Ereignisrate pro Jahr lag bei 0,15. Eine Patientin bzw. ein Patient (1,28%) wurde aufgrund einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert und erhielt eine i.v. Antibiotikabehandlung. Die beobachtete Ereignisraten pro Jahr lagen für eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, für eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation sowie für eine pulmonale Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikabehandlung führte, bei 0,03.

Somit traten unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der Studie VX21-121-105 nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten pulmonale Exazerbationen auf, wobei insbesondere die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder i.v. Antibiotikabehandlung erfordern, mit nur einer Patientin bzw. Patienten sehr gering war.

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	6 (7,69)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	72 (92,31)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 24 Visite (oder der letzten Visite falls früher).. Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.14.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-162 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb einer Analyseperiode von 24 Wochen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt trat bei 6 von 78 Patientinnen und Patienten (7,69%) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine pulmonale Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation war damit nicht berechenbar.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation.

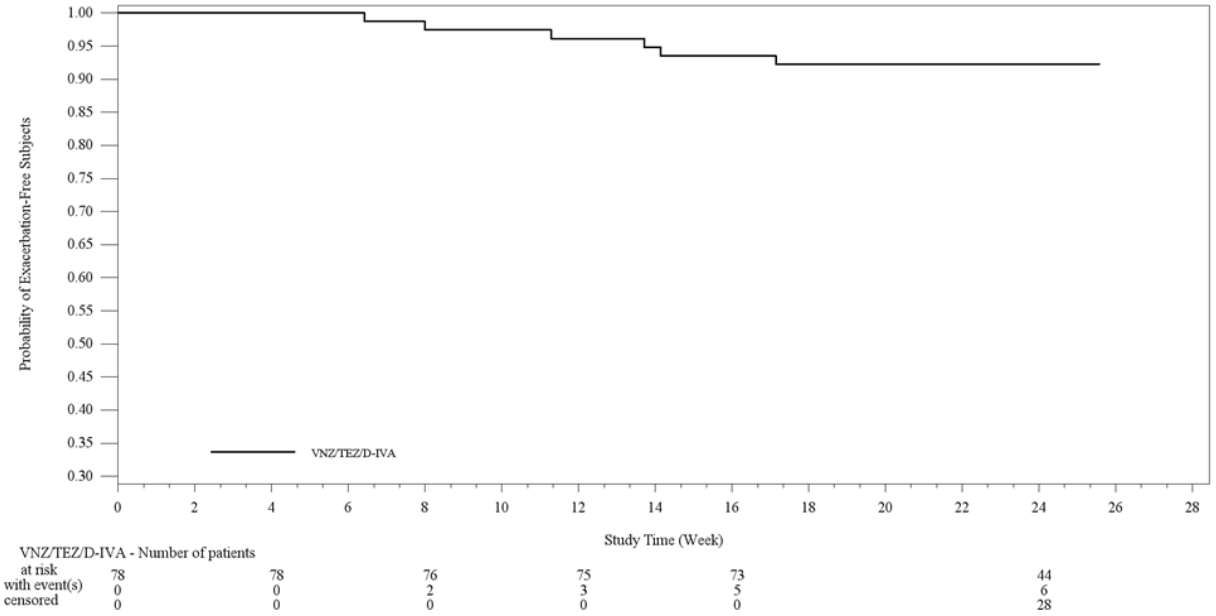


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.14.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Die nachfolgende Tabelle 4-163 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, innerhalb einer Analyseperiode von 24 Wochen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (1,28)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	77 (98,72)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 24 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.15.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

Insgesamt wurde lediglich eine Patientin bzw. ein Patient von 78 Patientinnen oder Patienten

(1,28%) aufgrund einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert. Die mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation war daher nicht berechenbar.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen.

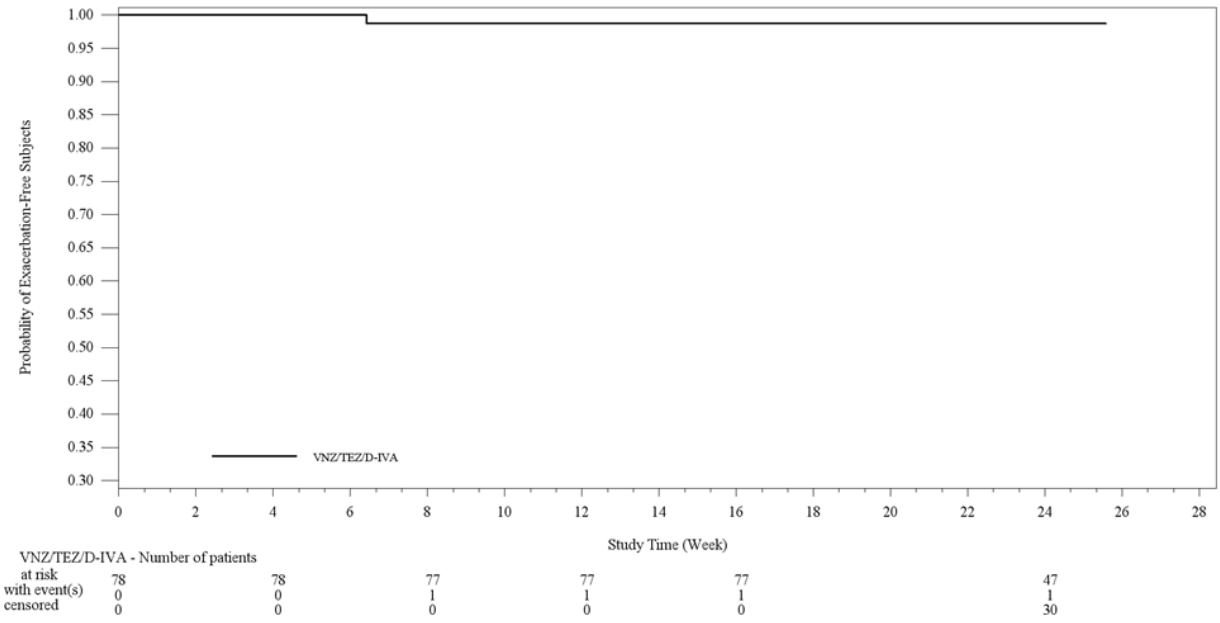


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.15.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)Die nachfolgende Tabelle 4-164 zeigt die Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation, innerhalb einer Analyseperiode von 24 Wochen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (1,28)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	77 (98,72)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 24 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung	

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	1 (1,28)
(i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quelle: Tabelle 3.2.1.16.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

Insgesamt trat ebenfalls bei nur einer Patientin bzw. einem Patienten von 78 Patientinnen oder Patienten (1,28%) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation war nicht berechenbar.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation

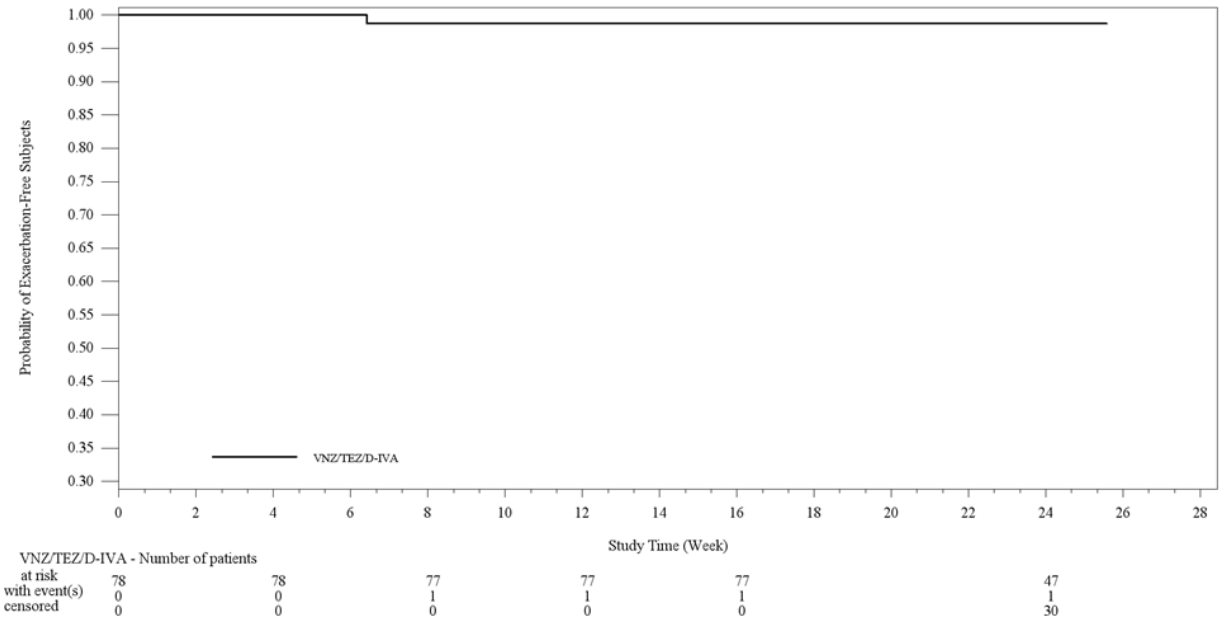


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.16.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Die nachfolgende Tabelle 4-48 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit dem PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 24. Dieser Endpunkt ist in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ein Endpunkt der Kategorie Morbidität (15), unmittelbar patientenrelevant und daher zu berücksichtigen.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“	
n (%)	13 (16,67)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ (Maximum Grad 1 oder 2)	
n (%)	13 (16,67)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5)	
n (%)	Es sind keine schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5) während des Studienzeitraums aufgetreten.
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“	
n (%)	2 (2,56)
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.3.1.12 aus der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-48 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 24. Dieses UE trat bei 13 von 78 Patientinnen und Patienten (16,67%) auf. Dabei waren alle Ereignisse maximal mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Zwei der 78 Patientinnen und Patienten (2,56%) erlitten SUE in Form einer infektiösen pulmonalen Exazerbation der CF.

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Anzahl an Tagen (Jahren) der PEx-Analyseperiode	4.040 (12,0)	9.148 (27,2)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Pulmonale Exazerbationen		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	2 (8,33)	4 (7,41)
Gesamtzahl an Ereignissen	2	4
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,17	0,15
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	0	1 (1,85)
Gesamtzahl an Ereignissen	0	1
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0	0,04
i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	0	1 (1,85)
Gesamtzahl an Ereignissen	0	1
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0	0,04
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	0	1 (1,85)
Gesamtzahl an Ereignissen	0	1
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0	0,04

Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 24 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert.

Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.

Die Gesamtzahl der Tage berechnet sich aus der Summe der individuellen Dauer (tatsächliche Anzahl der Tage) des PEx-Analysezeitraums aller Patientinnen und Patienten.

Die Gesamtzahl der Jahre berechnet sich aus der Gesamtzahl der Tage geteilt durch 336 (für Analysezwecke ist 1 Jahr definiert als 48 Wochen oder 336 Tage).

Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr berechnet sich aus der Gesamtzahl der Ereignisse mal 336 geteilt durch die Gesamtzahl der Tage des PEx-Analysezeitraums.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.13 und 2.2.1.13 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-166 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und

mindestens einer i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt trat bis Woche 24 bei 2 von 24 Patientinnen und Patienten (8,33%) in der F/MF-Mutationsgruppe mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag bei 0,17. Davon wurde keine Patientin oder Patient aufgrund einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert oder benötigte eine i.v. Antibiotikatherapie.

In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe trat bis Woche 24 bei 4 von 54 Patientinnen und Patienten (7,41%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf und die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag bei 0,15. Eine Patientin bzw. ein Patient von 54 Patientinnen und Patienten (1,85%) wurde aufgrund mindestens einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert und erhielt eine i.v. Antibiotikatherapie. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag damit lediglich bei 0,04.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

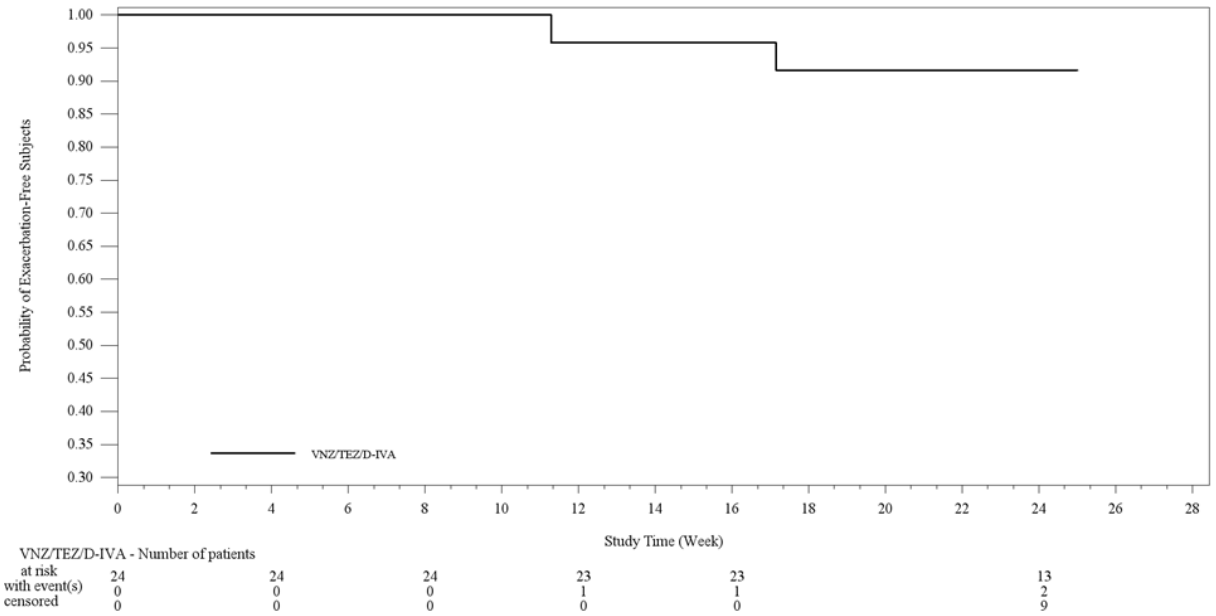
Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	2 (8,33)	4 (7,41)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	22 (91,67)	50 (92,59)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 24 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.14.1 und 2.2.1.14.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-167 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb einer Analyseperiode von 24 Wochen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt trat bis Woche 24 bei 2 von 24 Patientinnen und Patienten (8,33%) in der F/MF-Mutationsgruppe eine pulmonale Exazerbation auf. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe trat bis Woche 24 bei 4 von 54 Patientinnen oder Patienten (7,41%) eine pulmonale Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation war bei beiden Gruppen nicht

berechenbar.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der F/MF und non-(F/MF)-Mutationsgruppen für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation.



Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (F/MF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 1.2.1.14.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

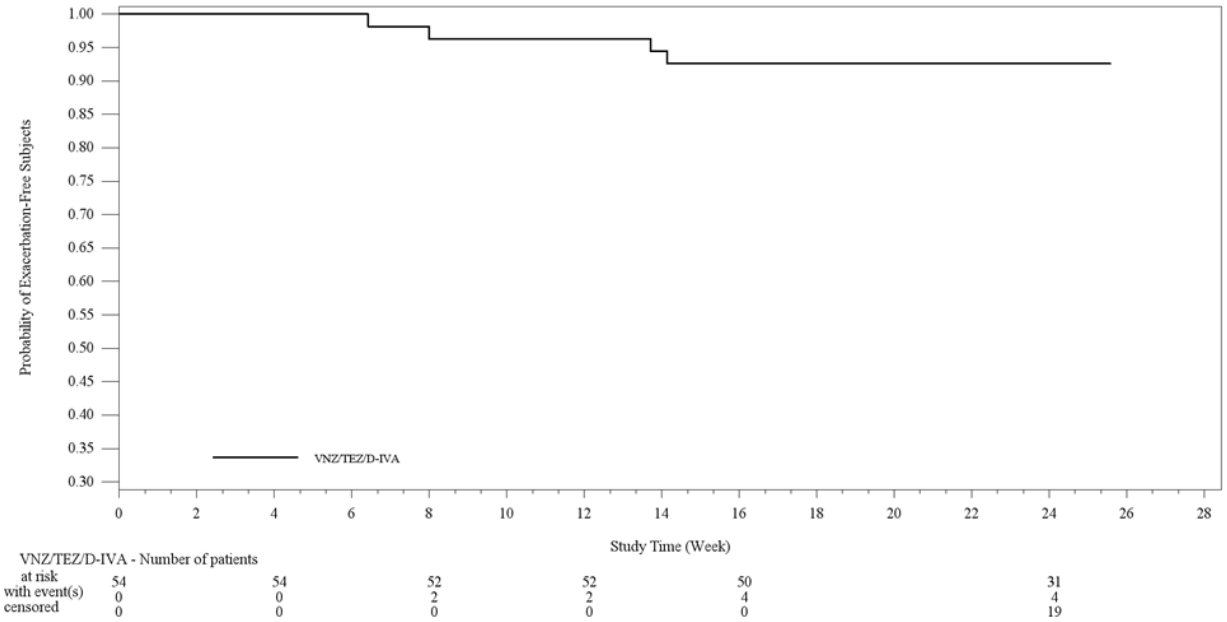


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B,

Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 2.2.1.14.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)
Die nachfolgende Tabelle 4-168 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb einer Analyseperiode von 24 Wochen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (1,85)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	24 (100,00)	53 (98,15)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 24 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. Patientinnen und Patienten ohne pulmonale Exazerbation während der Analyseperiode gemäß Studienprotokoll wurden am Ende der PEx-Analyseperiode zensiert. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.15.1, Tabelle 2.2.1.15.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Insgesamt trat bis Woche 24 bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten von 24 Patientinnen und Patienten in der F/MF-Mutationsgruppe mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation auf. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe trat bis Woche 24 bei einer Patientin bzw. einem Patienten von 54 Patientinnen und Patienten (1,85%) mindestens eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen auf. Die mediane Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation war in beiden Gruppen nicht berechenbar.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der F/MF und non-(F/MF)-Mutationsgruppen für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation.

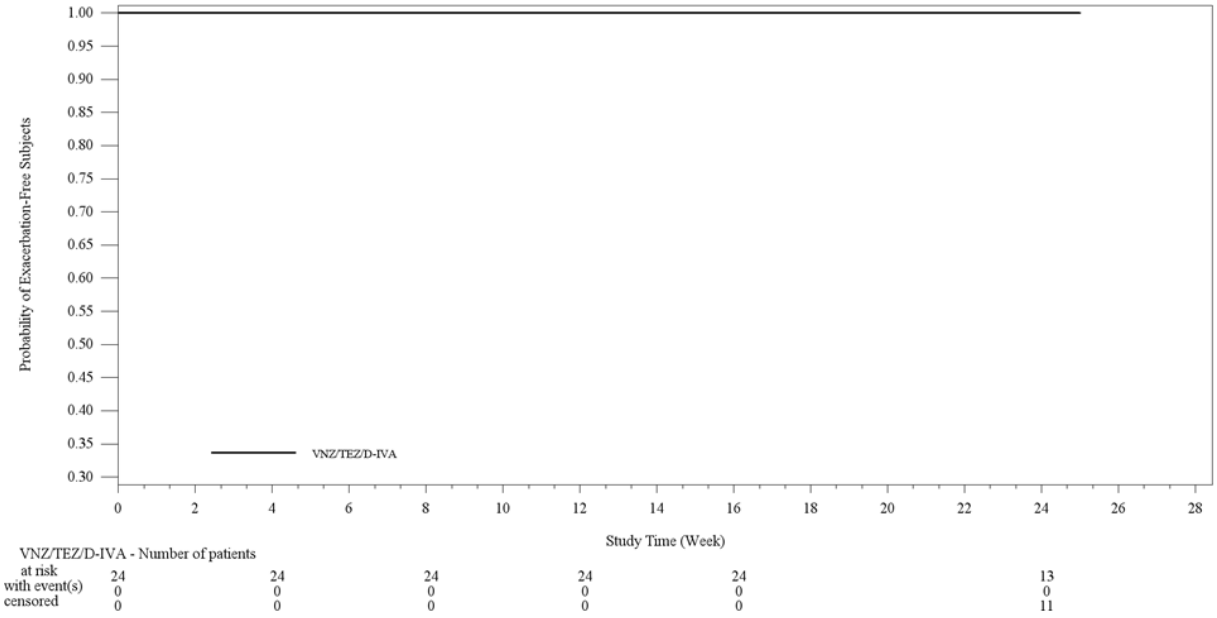


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation (F/MF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 1.2.1.15.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

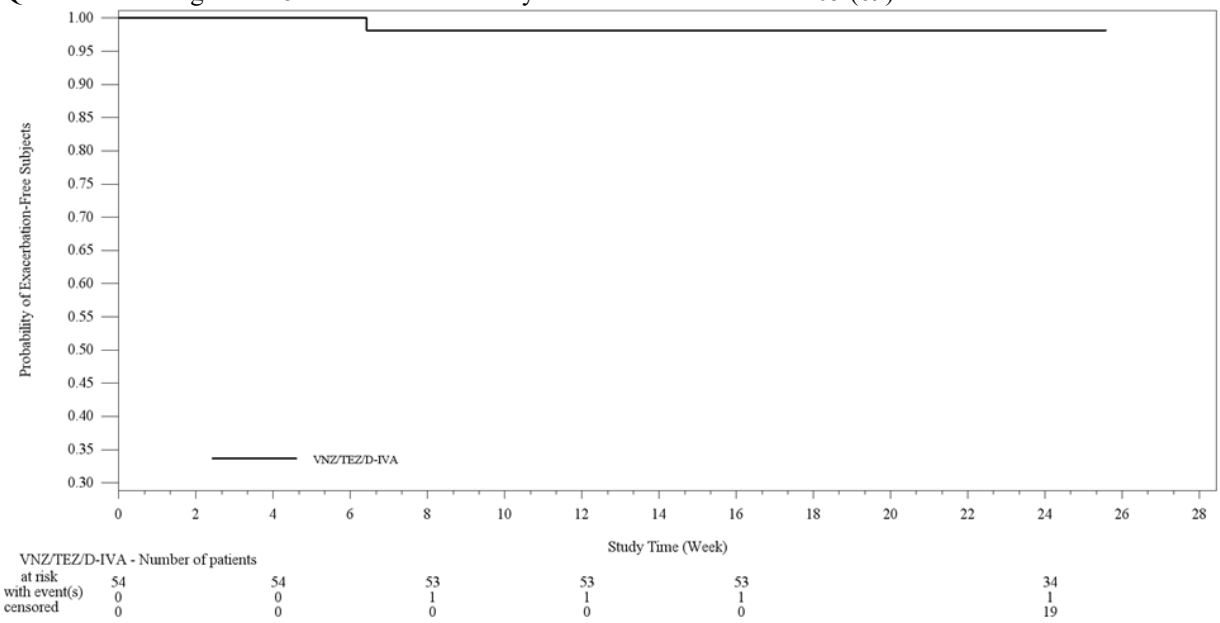


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation (non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 2.2.1.15.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Die nachfolgende Tabelle 4-169 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation, innerhalb einer Analyseperiode von 24 Wochen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	0	1 (1,85)
Anzahl der zensierten Patientinnen und Patienten, n (%)	24 (100,00)	53 (98,15)
Mediane ereignisfreie Zeit (Wochen)	-	-
Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum bis zur Woche 24 Visite (oder der letzten Visite falls früher). Eine Patientin oder ein Patient, bei dem das Ereignis nicht während des PEx-Analysezeitraums eintritt, wird am Enddatum des PEx-Analysezeitraums für dieses Ereignis zensiert. Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.16.1, 2.2.1.16.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Insgesamt trat bis Woche 24 bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten von 24 Patientinnen und Patienten in der F/MF-Mutationsgruppe mindestens eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbation auf. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe trat bis Woche 24 bei einer Patientin bzw. einem Patienten von 54 Patientinnen und Patienten (1,85%) mindestens eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige Exazerbation auf. Die mediane Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen Exazerbation war in beiden Gruppen nicht berechenbar.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der F/MF und non-(F/MF)-Mutationsgruppen für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation.

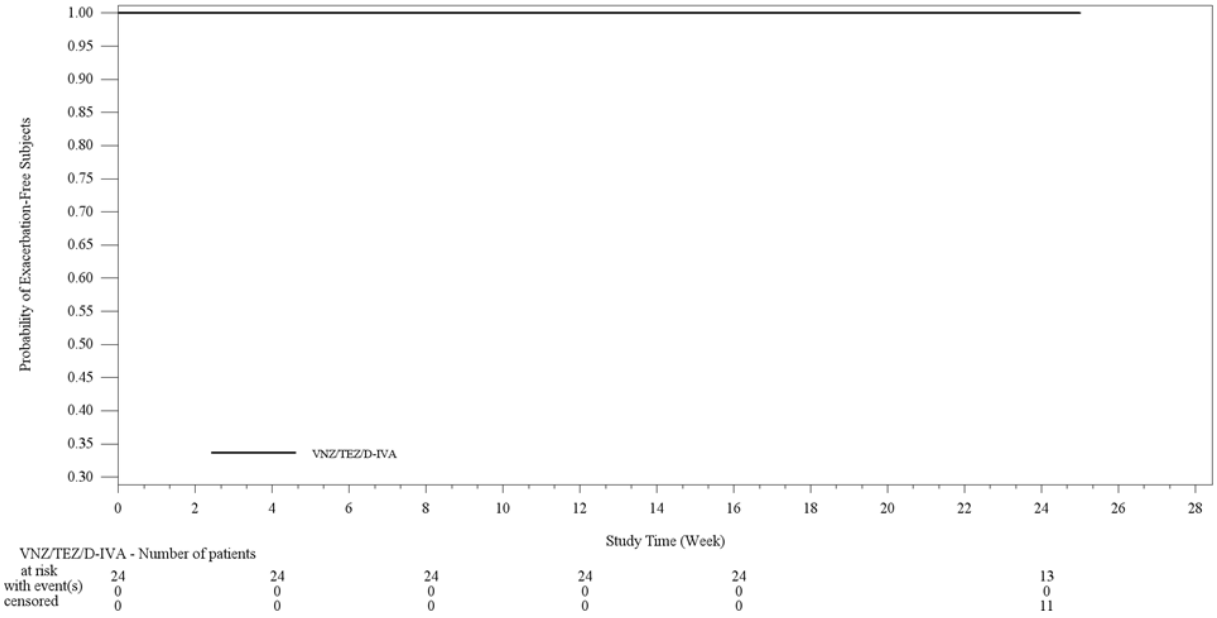


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation (F/MF) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 1.2.1.16.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

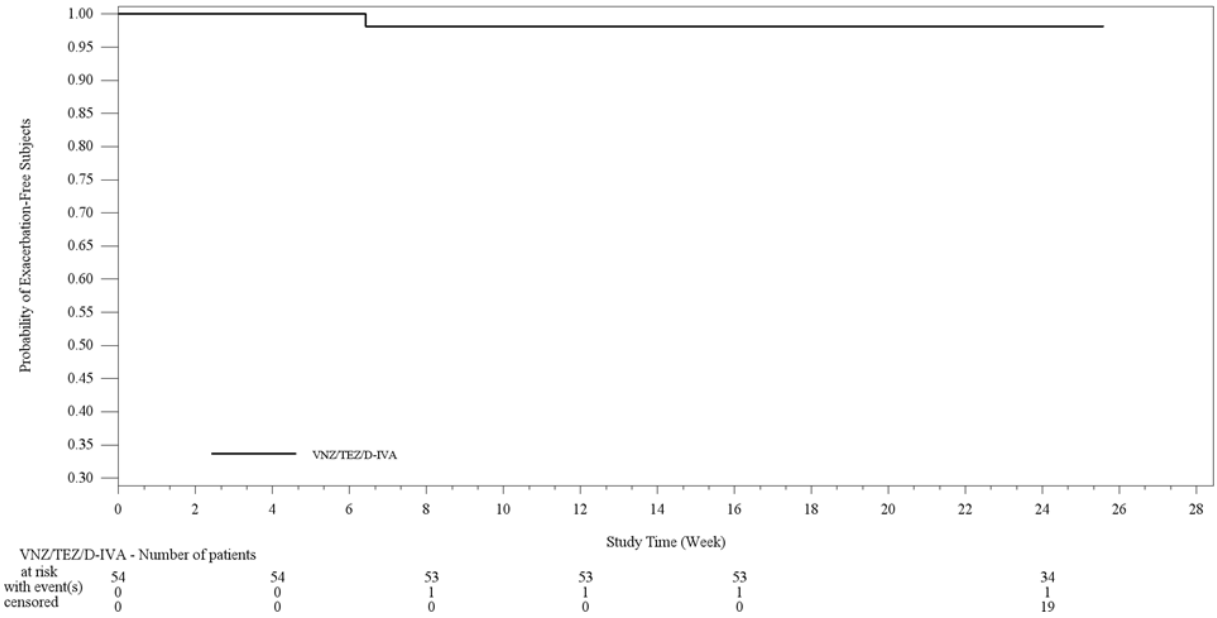


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation (non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 2.2.1.16.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Die nachfolgende Tabelle 4-170 zeigt Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 24. Dieser Endpunkt ist in

Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ein Endpunkt der Kategorie Morbidität (15), unmittelbar patientenrelevant und daher zu berücksichtigen.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“		
n (%)	3 (12,50)	10 (18,52)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ (Maximum Grad 1 oder 2)		
n (%)	3 (12,50)	10 (18,52)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5)		
n (%)	Es sind keine schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ (Maximum Grad 3, 5 oder 5) während des Studienzeitraums aufgetreten.	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“		
n (%)	0	2 (3,70)

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.3.1.12 und Tabelle 2.3.1.12 aus der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-170 stellt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 24 dar.

Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF traten bei 3 von 24 Patientinnen und Patienten (12,50%) der F/MF-Mutationsgruppe und bei 10 von 54 Patientinnen und Patienten (18,52%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe auf. Dabei waren alle Ereignisse maximal mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Zwei der 54 Patientinnen und Patienten (3,70%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe erlitten SUE in Form einer infektiösen pulmonalen Exazerbation der CF, während in der F/MF-Mutationsgruppe keine infektiösen pulmonalen Exazerbationen in Form eines SUE auftraten. Dies bestätigt das unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ geringe Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbationen.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Exazerbationen während des kumulativen Wirksamkeitszeitraums für Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und Teil A, Kohorte 1 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kumulatives Wirksamkeits-Set).

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Anzahl an Tagen (Jahren) des PEx-Analysezeitraums	61.503 (183,0)
Pulmonale Exazerbationen	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	19 (24,4)
Gesamtzahl an Ereignissen	45
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,25
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	6 (7,7)
Gesamtzahl an Ereignissen	10
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,05
i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	6 (7,7)
Gesamtzahl an Ereignissen	10
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,05
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	6 (7,7)
Gesamtzahl an Ereignissen	10
Beobachtete Ereignisrate pro Jahr	0,05

Der Analysezeitraum der pulmonalen Exazerbationen umfasst die Zeit vom Datum der ersten Dosis von D-IVA/TEZ/VNZ in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) bis zur Woche 96 Visite (oder der letzten Visite, falls früher) in Teil A der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Kohorte 1). Für Patientinnen und Patienten, die nicht in Teil A der Verlängerungsstudie VX22-121-106 eingeschlossen wurden, entspricht dieser Zeitraum der Analyseperiode der Studie VX21-121-105.

Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung oder Initiierung einer Antibiotikabehandlung (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund des Auftretens von vier oder mehr Krankheitsanzeichen/Symptomen der Lunge oder des Brustraums.

Die Gesamtzahl der Tage berechnet sich aus der Summe der individuellen Dauer (tatsächliche Anzahl der Tage) des PEx-Analysezeitraums aller Patientinnen und Patienten. Die Gesamtzahl der Jahre berechnet sich aus der Gesamtzahl der Tage geteilt durch 336 (für Analysezwecke ist 1 Jahr definiert als 48 Wochen oder 336 Tage).

Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr berechnet sich aus der Gesamtzahl der Ereignisse mal 336 geteilt durch die Gesamtzahl der Tage des PEx-Analysezeitraums.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.3.1c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

Tabelle 4-171 zeigt die Ergebnisse für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation, mindestens einer i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder mindestens einer i.v. antibiotikabehandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im kumulativen Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil b, Kohorte 1) und der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1).

Insgesamt trat während des kumulativen Wirksamkeitszeitraums bei 19 von 78 Patientinnen und Patienten (24,4%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag bei 0,25. Bei 6 Patientinnen und Patienten (7,7%) führte mindestens eine pulmonale Exazerbation zu einer Hospitalisierung mit i.v. Antibiotikabehandlung. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag dabei bei 0,05.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg wurden unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ nur geringe Raten pulmonaler Exazerbationen beobachtet. Auch hier waren insbesondere die jährlichen Raten an schweren und sehr schweren Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikabehandlung und/oder eine Hospitalisierung erforderten, sehr gering. Dies deutet auf eine dauerhaft hohe Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ über den kumulativen Wirksamkeitszeitraum hin.

Die nachfolgende Tabelle 4-172 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 96 der Verlängerungsstudie. Dieser Endpunkt ist in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ein Endpunkt der Kategorie Morbidität (15), unmittelbar patientenrelevant und daher zu berücksichtigen.

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 75	
	n (%)	Ereignisse/ 100 Patientenjahre
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“	23 (30,7)	36,93
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5)		
Grad 1 (mild)	9 (12,0)	-
Grad 2 (moderat)	10 (13,3)	-
Grad 3 (schwer)	4 (5,3)	-
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	0	-

Verlängerungsstudie VX22-121-106	D-IVA/TEZ/VNZ	
	N = 75	
	n (%)	Ereignisse/ 100 Patientenjahre
Grad 5 (Tod)	0	-
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“	4 (5,3)	2,79
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“	7 (9,3)	6,27

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabellen 14.3.1.2c1a, 14.3.1.5c1a, 14.3.2.2c1a und 14.3.2.7c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

Tabelle 4-172 zeigt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ bis Woche 96 in Teil A, Kohorte 1 der Verlängerungsstudie VX22-121-106. Dieses UE trat bei 23 der 75 Patientinnen und Patienten (30,7%) auf, mit einer Ereignisrate von 36,93 pro 100 Patientenjahre. Dabei waren die Ereignisse bei 9 Patientinnen und Patienten (12,0%) mild (Grad 1) und bei 10 Patientinnen und Patienten (13,3%) moderat (Grad 2). Schwere UE (Grad 3) traten bei 4 Patientinnen und Patienten (5,3%) auf, mit einer Ereignisrate von 2,79 pro 100 Patientenjahre. Keines der Ereignisse war potenziell lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5). Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF in Form eines SUE wurden bei 7 der 75 Patientinnen und Patienten (9,3%) berichtet, mit einer Ereignisrate von 6,27 pro 100 Patientenjahre.

Insgesamt war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ in Teil A der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Kohorte 1) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauer (96 vs. 24 Wochen) mit der Häufigkeit in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) vergleichbar.

4.3.2.3.3.3 Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-173: Operationalisierung Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 erhoben und operationalisiert. In Teil A der Verlängerungsstudie erfolgte die Messung des FEV_1% über Spirometrie zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), 8 (±5 Tage), 16 (±5 Tage), 24 (±5 Tage), Woche 36 (±5 Tage), Woche 48 (±5 Tage), Woche 60 (±5 Tage), Woche 72 (±5 Tage), Woche 84 (±5 Tage) und Woche 96 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite vor Verabreichung der Studienmedikation, gemäß den Richtlinien der American Thoracic Society (ATS) sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Die Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei Patientinnen und Patienten, • die ihre kurzwirksamem Bronchodilatatoren (z. B. Albuterol) oder ihre Anticholinergika (z. B. Ipratopiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und • die ihre langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) für mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten und • die ihre 1x täglich verabreichten langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatten. Während des Studienverlaufs wurden sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt und während der Behandlungsphase musste die spirometrische Untersuchung vor der Einnahme der Studienmedikation stattfinden (etwa zur selben Zeit bei jeder Visite). Falls eine Patientin oder ein Patient vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgenden Vorgaben erfolgen: • Falls die spirometrische Untersuchung der Patientin oder des Patienten an Tag 1 der Hauptstudie vor der Bronchodilatation stattfand, die Patientin oder der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls die Patientin oder der Patient an Tag 1 der Hauptstudie vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Normierung des FEV_1 erfolgte nach den Standards der Global Lung Initiative (GLI) (104). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Anbieter überprüft. In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung des FEV_1% zu Woche 52 der Hauptstudie (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) und Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie dargestellt. Als Baseline der Hauptstudie wurde der FEV_1% Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 der Hauptstudie definiert. Wenn dieser nicht vorhanden war, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung zur oder nach der Visite an Tag -14 der Hauptstudie, einschließlich ungeplanter Visiten, als Baseline verwendet. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien (Baseline der Hauptstudien bis Woche 52 der Hauptstudien), wurde die MMRM-Methode entsprechend der

Studie	Operationalisierung
	Operationalisierung in den Hauptstudien durchgeführt und basierte auf dem FAS der Hauptstudien. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Woche 52 der Hauptstudien (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie) basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung des -FEV1% der Patientinnen und Patienten mit non-(F/MF)-Genotyp (aus der Hauptstudie VX20-121-103) wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die absoluten Werte zu Baseline der Hauptstudie und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A) sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A) basierend auf dem OL-FAS deskriptiv dargestellt. Sowohl für die MMRM-Analyse als auch für die deskriptive Darstellung sind die folgenden vier Behandlungsgruppen dargestellt: • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-102 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-103 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten.
VX21-121-105 (Teil B. Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 wurde der Endpunkt entsprechend der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 erhoben und operationalisiert. Die Messung des FEV_1% erfolgte über Spirometrie zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), Woche 8 (±5 Tage), Woche 12 (±5 Tage) Woche 16 (±5 Tage) und Woche 24 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite vor Verabreichung der Studienmedikation. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV_1% über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite und dem Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte im Modell und FEV_1% zu Baseline als kontinuierliche Kovariable. Für die Analyse über 24 Wochen wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung über 24 Wochen wurde anhand des LS-Schätzers aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 24 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 deskriptiv dargestellt. Als Baseline wurde der FEV_1%-Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene

Studie	Operationalisierung
	Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der FEV_1%-Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (FAS) vs. non-(F/MF) (FAS) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (FAS). Lediglich der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) wurde als fester Effekt aus dem MMRM-Modell entfernt. Die Analysen beruhen jeweils auf dem FAS (Teil B, Kohorte 1).
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 und operationalisiert. In Teil A, Kohorte 1, der Verlängerungsstudie erfolgte die Messung des FEV_1% über Spirometrie zu Tag 1, Woche 8 (±5 Tage), Woche 16 (±5 Tage), Woche 24 (±5 Tage), Woche 36 (±5 Tage), Woche 48 (±5 Tage), Woche 60 (±5 Tage), Woche 72 (±5 Tage), Woche 84 (±5 Tage) und Woche 96 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite vor Verabreichung der Studienmedikation. In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung des FEV_1% zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B. Kohorte 1) dargestellt. Als Baseline der Hauptstudie wurde der FEV_1%-Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 der Hauptstudie definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der FEV_1%-Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt und basierte auf dem Efficacy Analysis Set (Teil B, Kohorte 1) der Hauptstudie. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die Werte zu Baseline der Hauptstudie, die absoluten Werte zu Woche 96 der Verlängerungsstudie sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie basierend auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) deskriptiv dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Baseline der Hauptstudie				
n	169	165	245	234
MW (SD)	66,8 (14,7)	66,2 (15,7)	66,3 (15,1)	66,8 (14,5)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96 der Verlängerungsstudie				
n	143	141	216	205
MW (SD)	67,4 (15,3)	67,3 (15,4)	67,0 (15,6)	67,6 (14,9)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie				
n	142	141	213	202
MW (SD)	0,9 (5,8)	0,3 (6,8)	0,2 (6,7)	0,8 (5,7)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte FEV1% Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.1.1.1a und Tabelle 14.2.1.1.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-174 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV_1% zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber der Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt. Ein FEV_1%-Wert von über 80% gilt als normale Lungenfunktion, 50-79% als moderat reduzierte Lungenfunktion, 30-49% als stark reduzierte Lungenfunktion und kleiner 30% als sehr stark reduzierte Lungenfunktion (98) (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Der Mittelwert des FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 66,8% (SD = 14,7; n = 169) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 66,2% (SD = 15,7; n = 165) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, und lag damit in beiden Gruppen durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien bereits in einem lediglich moderat reduzierten Lungenfunktionsbereich. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag der mittlere FEV_1%-Wert bei den Studienteilnehmenden

aus der Hauptstudie VX20-121-102, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei 67,4% (SD = 15,3; n = 143). Bei den Studienteilnehmenden, die sowohl in der Hauptstudie VX20-121-102 als auch in der Verlängerungsstudie durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, betrug der mittlere FEV_1%-Wert zu Woche 96 67,3% (SD = 15,4; n = 141). Die absolute Veränderung des FEV_1% zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 0,9% (SD = 5,8; n = 142) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 0,3% (SD = 6,8; n = 141).

Der Mittelwert des FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug 66,3% (SD = 15,1; n = 245) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 66,8% (SD = 14,5; n = 234) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, und lag damit, wie in der Hauptstudie VX20-121-102, in beiden Gruppen durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien bereits in einem lediglich moderat reduzierten Lungenfunktionsbereich. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag der mittlere FEV_1%-Wert bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden bei 67,0% (SD = 15,6; n = 216). Bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ betrug der mittlere FEV_1%-Wert zu Woche 96 67,6% (SD = 14,9; n = 205). Die absolute Veränderung des FEV_1% zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 0,2% (SD = 6,7; n = 213) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 0,8% (SD = 5,7; n = 202).

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS der Hauptstudien und OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie				
N	202	196	289	284
Baseline der Hauptstudie				
n	201	193	286	279
MW (SD)	67,2 (14,6)	67,0 (15,3)	66,4 (14,9)	67,2 (14,6)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 52 der Hauptstudie				
n	183	174	263	252

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102
LS MW (SE)	0,3 (0,4)	0,4 (0,4)	0,0 (0,3)	0,2 (0,3)
95%-KI des LS MW	(-0,5; 1,0)	(-0,4; 1,1)	(-0,7; 0,6)	(-0,5; 0,8)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)				
N	170	166	248	238
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie				
n	141	141	208	201
LS MW (SE)	0,8 (0,5)	0,2 (0,5)	0,4 (0,4)	0,7 (0,4)
95%-KI des LS MW	(-0,3; 1,8)	(-0,9; 1,2)	(-0,4; 1,2)	(0,0; 1,5)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte FEV1% Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung des s -FEV1% der Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.1.2.1a und Tabelle 14.2.1.2.1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-175 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV_1% zu Woche 52 der Hauptstudien sowie zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber der Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Der Mittelwert des FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 67,2% (SD = 14,6) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 67,0% (SD = 15,3) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren und lag damit in beiden Gruppen durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien bereits in einem lediglich moderat reduzierten Lungenfunktionsbereich. Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-102 zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des FEV_1% mit einem LS-Mittelwert von 0,3% ([95%-KI] = [−0,5; 1,0]) unter IVA/TEZ/ELX und von 0,4% ([95%-KI] = [−0,4; 1,1]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der

Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber Baseline der Hauptstudie 0,8% ([95%-KI] = [−0,3; 1,8]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, und 0,2% ([95%-KI] = [−0,9; 1,2]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Der Mittelwert des FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug 66,4% (SD = 14,9) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 67,2% (SD = 14,6) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, und lag damit in beiden Gruppen infolge der Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien im Bereich einer moderat reduzierten Lungenfunktion. Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-103 zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des FEV_1% mit einem LS-Mittelwert von 0,0% ([95% KI] = [−0,7; 0,6]) unter IVA/TEZ/ELX und von 0,2% ([95% KI] = [−0,5; 0,8]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber Baseline der Hauptstudie 0,4% ([95% KI] = [−0,4; 1,2]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, und 0,7% ([95% KI] = [0,0; 1,5]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

In Anbetracht des ansonsten progredient fortschreitenden Verlusts der Lungenfunktion im Krankheitsverlaufs der CF, ist der langfristige Erhalt der Lungenfunktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ als Therapieerfolg zu werten.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-176: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Baseline	
n	77
MW (SD)	99,66 (15,07)
Woche 24	
n	70
MW (SD)	99,97 (13,56)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	69
MW (SD)	-1,19 (8,45)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)	
n	74

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
LS MW (SE)	-0,07 (0,99)
95%-KI des LS MW	(-2,05; 1,90)
p-Wert	0,9421
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie der FEV_1%-Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.1 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)	

Die Studie VX21-121-105 untersuchte die absolute Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV_1% bis Woche 24 (Tabelle 4-176). Ein FEV_1%-Wert von über 80% gilt als normale Lungenfunktion, 50-79% als moderat reduzierte Lungenfunktion, 30-49% als stark reduzierte Lungenfunktion und kleiner 30% als sehr stark reduzierte Lungenfunktion (98) (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Der Mittelwert des FEV_1% betrug bereits zu Baseline 99,66% und war damit durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits in einem sehr guten und normalen Lungenfunktionsbereich nahe 100%, der keinen Raum für weitere Verbesserungen zuließ. Über die Dauer der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ von 24 Wochen blieb das FEV_1% mit einem mittleren Wert von 99,97% in Woche 24 stabil auf dem bereits zu Baseline beobachteten Niveau. Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 zeigte keine statistisch signifikante Veränderung des FEV_1%.

Aufgrund der guten Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie, war über die 24-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ keine weitere Veränderung der Lungenfunktion mittels Spirometrie (FEV_1%) messbar. In der Studie VX21-121-105 wurde die Lungenfunktion zusätzlich anhand des Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$) gemessen. Der $LCI_{2,5}$ ist ein Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen der mittels Multiple-Breath-Washout-Test gemessen wird. Er stellt eine sensitivere Methode als die Spirometrie zur Detektion früher Lungenerkrankungen insbesondere bei Kindern dar und kommt daher vor allem bei der Untersuchung der Lungenfunktion bei Kindern zur Anwendung (65, 66).

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Baseline		
N	24	53
MW (SD)	94,25 (21,29)	102,11 (10,58)
Woche 24		
N	20	50
MW (SD)	97,22 (17,68)	101,07 (11,55)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
N	20	49
MW (SD)	0,38 (7,11)	-1,83 (8,92)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
N	22	52
LS MW (SE)	2,48 (2,11)	-0,91 (1,14)
95%-KI des LS MW	(-2,03; 6,98)	(-3,20; 1,38)
p-Wert	0,2585	0,4292

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie der FEV_1%-Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.1 und Tabelle 2.2.1.1 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-177 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV_1% bis Woche 24. Ein FEV_1%-Wert von über 80% gilt als normale Lungenfunktion, 50-79% als moderat reduzierte Lungenfunktion, 30-49% als stark reduzierte Lungenfunktion und kleiner 30% als sehr stark reduzierte Lungenfunktion (98).

Zu Baseline lag der Mittelwert des FEV_1% bei den Patientinnen und Patienten der besonders schwer erkrankten F/MF-Mutationsgruppe bei 94,25% und bei den Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bei 102,11% und war damit durch die Vorbehandlung mit

IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits in einem sehr guten und normalen Lungenfunktionsbereich nahe bzw. über 100%, der kaum Raum für weitere Verbesserungen zuließ.

Über die Dauer der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ von 24 Wochen stieg das FEV_1% in der F/MF-Mutationsgruppe auf einen mittleren Wert von 97,22%, während der Mittelwert der Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe mit 101,07% stabil auf dem bereits zu Baseline beobachteten sehr guten Niveau blieb. Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline zeigte keine statistisch signifikante Veränderung des FEV_1%.

Insgesamt stimmen die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV_1% in der Studie VX21-121-105 mit der Hauptanalyse überein. Die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe und non-(F/MF)-Mutationsgruppe hatten aufgrund der guten Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Baseline eine sehr gute Lungenfunktion. Über die 24-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ war keine weitere Veränderung der Lungenfunktion mittels Spirometrie (FEV_1%) messbar und die Lungenfunktion blieb damit stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75
Baseline der Hauptstudie	
n	74
MW (SD)	99,9 (15,3)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	62
MW (SD)	98,0 (13,5)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	62
MW (SD)	-1,7 (9,8)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.2.1c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In der Tabelle 4-178 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV_1% zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) betrug der mittlere FEV_1%-Wert der Studienteilnehmenden 99,9% (SD = 15,3). In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) lag der mittlere FEV_1%-Wert zu Woche 96 bei 98,0% (SD = 13,5). Die absolute Veränderung des FEV_1% zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich −1,7 Prozentpunkte (SD = 9,8).

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy Analysis Set der Hauptstudie (Teil B, Kohorte 1) und OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	77
MW (SD)	99,7 (15,1)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	62
LS MW (SE)	-2,2 (1,1)
95%-KI des LS MW	(-4,3, -0,1)
Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1). Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.2.2c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).	

In Tabelle 4-179 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung Lungenfunktion anhand des FEV_1% zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106

(Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug der mittlere FEV_1%-Wert 99,7% (SD = 15,1). Die MMRM-Analyse zeigte zu Woche 96 der Verlängerungsstudie eine absolute Veränderung des FEV_1% mit einem LS-Mittelwert von −2,2% ([95%-KI] = [−4,3; −0,1]). Damit blieb die Lungenfunktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ langfristig stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau.

Die Patientinnen und Patienten hatten aufgrund der guten Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie bereits zu Baseline eine sehr gute Lungenfunktion. Sowohl über die 24-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) als auch über die 96-wöchige Behandlung in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) war keine weitere relevante Veränderung der Lungenfunktion mittels Spirometrie (FEV_1%) messbar und die Lungenfunktion blieb damit langfristig stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-180: Operationalisierung Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	Der Lung Clearance Index (LCI) ist ein sensitiver Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen und gibt somit die CF-bedingten Beeinträchtigungen der Lungenabschnitte wieder, in denen die CF-Lungenerkrankung ihren Ausgang nimmt. Der LCI wird mittels des sog. Multiple-Breath Washout Tests (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Die Patientin bzw. der Patient atmet reinen Sauerstoff ein und es wird gemessen, wie viele Lungenumsätze nötig sind, bis der Stickstoff (N_2), der sich physiologisch im Gewebe befindet, „ausgewaschen“ ist, d. h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der $LCI_{2,5}$ gibt die Anzahl der Lungenumsätze an, bis nur noch 2,5% (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind. Die Messung des $LCI_{2,5}$ erfolgte über den MBW-Test zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), Woche 12 (±5 Tage) und Woche 24 (±5 Tage) für alle Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens drei Jahren. Beim Screening wurden mehrere Messwiederholungen des MBW-Tests durchgeführt, anhand derer zentral ein $LCI_{2,5}$-Wert bestimmt wurde. Falls für eine Visite nur eine verwertbare Messung vorlag, wurde der $LCI_{2,5}$-Wert nicht berechnet. Falls mehr als eine verwertbare Messung vorlag, wurde der Mittelwert dieser Messungen herangezogen. Während der Screeningphase konnte der MBW-Test sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden

Studie	Operationalisierung
	Die Messung war daher definiert als Untersuchung bei Patientinnen und Patienten, • die ihre kurzwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salbutamol) oder ihre Anticholinergika (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatten und • ihre langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) für mehr als 12 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatten und • die ihre 1x täglich verabreichten langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatten. In der Behandlungsphase sollte der MBW-Test vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden, bei jeder Visite etwa zur selben Zeit. Falls eine Patientin bzw. ein Patient vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgenden Vorgaben erfolgen: • Falls der MBW-Test der Patientin oder des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, die Patientin oder der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite ein MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls die Patientin oder der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung der Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach der Bronchodilatation stattfinden. • Für jeden MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ über 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite und dem Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte im Modell und der $LCI_{2,5}$ zu Baseline als kontinuierliche Kovariable. Für die Analyse über 24 Wochen wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 12 und 24 geschätzt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung über 24 Wochen wurde anhand des LS-Schätzers aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 24 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 deskriptiv dargestellt. Als Baseline wurde der $LCI_{2,5}$ Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der $LCI_{2,5}$ Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (FAS) vs. non-(F/MF) (FAS) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (FAS). Lediglich der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF) wurde als fester Effekt aus dem MMRM-Modell entfernt. Die Analysen beruhen jeweils auf dem FAS (Teil B, Kohorte 1).
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 operationalisiert. In Teil A, Kohorte 1, der Verlängerungsstudie erfolgte die Messung des $LCI_{2,5}$ über den MBW-Test zu Tag 1, Woche 24 (±5 Tage), Woche 48 (±5 Tage), Woche 72 (±5 Tage) und zu Woche 96 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung für alle Patientinnen und Patienten ab einem Alter von mindestens drei Jahren zum Tag der Einwilligungserklärung der Hauptstudie.

Studie	Operationalisierung
	In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B. Kohorte 1) dargestellt. Als Baseline der Hauptstudie wurde der $LCI_{2,5}$ Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 der Hauptstudie definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der $LCI_{2,5}$ Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt und basierte auf dem Efficacy Analysis Set (Teil B, Kohorte 1) der Hauptstudie. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie und $LCI_{2,5}$ zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die Werte zu Baseline der Hauptstudie, die absoluten Werte zu Woche 96 der Verlängerungsstudie sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie basierend auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) deskriptiv dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-181: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Baseline	
N	72
MW (SD)	6,63 (0,74)
Woche 24	
N	61
MW (SD)	6,46 (0,54)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
N	58
MW (SD)	-0,17 (0,54)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)	
N	58
LS MW (SE)	-0,09 (0,05)
95%-KI des LS MW	(-0,19; 0,01)
p-Wert	0,0832
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie der $LCI_{2,5}$ Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 12 und 24 geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.9 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)	

Die Studie VX21-121-105 untersuchte die absolute Veränderung der Lungenfunktion anhand des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 (Tabelle 4-181). Bezüglich der Sensitivität ist der $LCI_{2,5}$-Wert empfindlicher als der FEV_1%. Damit ist er insbesondere für Kinder besonders geeignet (116). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (115): So liegt die obere Grenze des normalen Bereichs bei gesunden Erwachsenen bei einem $LCI_{2,5}$-Wert von 7,5 (65), während die obere Grenze des normalen Bereichs bei Schulkindern, abhängig vom verwendetem Test-Equipment, zwischen 7,2 und 7,9 liegt (66).

Der Mittelwert des $LCI_{2,5}$ betrug bereits zu Baseline 6,63 und war damit durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits im Normalbereich des $LCI_{2,5}$. Nach 24 Wochen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ lag der mittlere $LCI_{2,5}$-Wert bei 6,46. Die Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 mittels MMRM ergab keine statistisch signifikante Veränderung, zeigte jedoch eine numerische Verbesserung des $LCI_{2,5}$-Werts unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mit einem LS-Mittelwert von -0,09 ([95%-KI] = [-0,19; 0,01]; p = 0,0832).

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-182: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Baseline		
n	21	51
MW (SD)	6,92 (1,06)	6,51 (0,53)
Woche 24		
n	17	44
MW (SD)	6,47 (0,61)	6,46 (0,52)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	16	42
MW (SD)	-0,24 (0,62)	-0,14 (0,52)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	16	42
LS MW (SE)	-0,12 (0,09)	-0,08 (0,06)
95%-KI des LS MW	(-0,33; 0,08)	(-0,19; 0,04)
p-Wert	0,2140	0,1827

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie der $LCI_{2,5}$ Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 12 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.9 und Tabelle 2.2.1.9 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-182 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung der Lungenfunktion anhand des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24. Der $LCI_{2,5}$-Wert ist ein sensitiverer Parameter als der FEV_1% und insbesondere für Kinder geeignet (116).

Zu Baseline lag der Mittelwert des $LCI_{2,5}$ in der schwer betroffenen F/MF-Mutationsgruppe bei 6,92 und in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bei 6,51 und war damit durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits im Normalbereich des $LCI_{2,5}$, der kaum Raum für weitere Verbesserungen zuließ. Nach 24 Wochen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ lag der mittlere $LCI_{2,5}$-Wert in der F/MF-Mutationsgruppe bei 6,47 und in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bei 6,46. Die Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline mittels MMRM ergab in beiden Mutationsgruppen keine statistisch signifikante Verbesserung.

Insgesamt stimmen auch die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt der absoluten Veränderung der Lungenfunktion anhand des LCI2,5 in der Studie VX21-121-105 mit der Hauptanalyse überein. Auch die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe und non-(F/MF)-Mutationsgruppe hatten aufgrund der guten Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Baseline eine sehr gute Lungenfunktion. Über die 24-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ war daher keine weitere Veränderung der Lungenfunktion mittels der sensitiveren Methode für Kinder, dem Multiple-Breath-Washout-Test (LCI2,5) messbar und die Lungenfunktion blieb damit stabil auf dem zu Baseline beobachteten sehr guten Niveau. Eine post-hoc Analyse der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline einen erhöhten $LCI_{2,5}$ (>7,5) aufwiesen, ergab, dass 7 von 8 Patientinnen und Patienten nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine Verbesserung des $LCI_{2,5}$-Werts in den Normalbereich (≤7,5) erzielen konnten, was darauf hindeutet, dass D-IVA/TEZ/VNZ subklinische Lungenerkrankungen, die sich im frühen Kindesalter der Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose entwickeln, verbessern kann (67).

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75
Baseline der Hauptstudie	
n	69
MW (SD)	6,64 (0,75)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	56

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75
MW (SD)	6,49 (0,64)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	52
MW (SD)	-0,12 (0,59)
Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.12.1c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).	

In der Tabelle 4-183 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Lungenfunktion anhand des $LCI_{2,5}$ zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. Bezüglich der Sensitivität ist der $LCI_{2,5}$-Wert empfindlicher als der FEV_1%. Damit ist er insbesondere für Kinder besonders geeignet (116). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (115): So liegt die obere Grenze des normalen Bereichs bei gesunden Erwachsenen bei einem $LCI_{2,5}$-Wert von 7,5 (65), während die obere Grenze des normalen Bereichs bei Schulkindern, abhängig vom verwendetem Test-Equipment, zwischen 7,2 und 7,9 liegt (66).

Zu Baseline der Hauptstudie betrug der mittlere $LCI_{2,5}$-Wert 6,64 (SD = 0,75) und war damit durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie bereits im Normalbereich des $LCI_{2,5}$. In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) lag der mittlere $LCI_{2,5}$-Wert zu Woche 96 bei 6,49 (SD = 0,64). Die absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich −0,12 (SD = 0,59). Damit blieb die Lungenfunktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ langfristig stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau.

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy Analysis Set der Hauptstudie (Teil B, Kohorte 1) und OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	72

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
MW (SD)	6,63 (0,74)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	52
LS MW (SE)	-0,15 (0,07)
95%-KI des LS MW	(-0,28, -0,02)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie $LCI_{2,5}$ zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.12.2c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In Tabelle 4-184 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Lungenfunktion anhand des $LCI_{2,5}$ zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug der mittlere $LCI_{2,5}$-Wert 6,63 (SD = 0,74) und lag damit infolge der Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie bereits im Normalbereich des $LCI_{2,5}$. Die MMRM-Analyse zeigte zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Kohorte 1) eine absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ mit einem LS-Mittelwert von −0,15 ([95%-KI] = [−0,28; −0,02]). Damit blieb die Lungenfunktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ langfristig stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau im Normalbereich.

4.3.2.3.3.5 Morbidität: Schweißchloridkonzentration – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-185: Operationalisierung von Morbidität: Schweißchloridkonzentration – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 erhoben und operationalisiert. In Teil A der Verlängerungsstudie erfolgte die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), Woche 16 (±5 Tage), Woche 24 (±5 Tage), Woche 48 (±5 Tage), Woche 72 (±5 Tage) und zu Woche 96 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Die Proben wurden zur Untersuchung und Interpretation an ein Zentrallabor verschickt und die individuellen Ergebnisse der Chloridionenbestimmung im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor. Die Schweißchloridkonzentration wurde in mmol/L gemessen. Angegeben ist jeweils der Mittelwert aus den beiden Schweißproben (rechter und linker Arm). Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der Schweißchloridkonzentration betrachtet: • Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie, • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L, • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit von Baseline der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 bis Woche 96 (oder der letzten Visite falls früher) in Teil A der Verlängerungsstudie. In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie für die folgenden Zeitpunkte dargestellt: Tag 15 der Hauptstudie, Woche 52 der Hauptstudie (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie), Tag 15 der Verlängerungsstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie. Die Baseline der Hauptstudie wurde definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien (Baseline der Hauptstudien bis Woche 52 der Hauptstudien), wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien durchgeführt und basierte auf dem FAS der Hauptstudien. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Woche 52 der Hauptstudien (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie) basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und

Studie	Operationalisierung
	Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten mit non-(F/MF)-Genotyp (aus der Hauptstudie VX20-121-103) wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die Werte zu Baseline der Hauptstudie, die absoluten Werte zu Tag 15 und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und den jeweiligen Zeitpunkten basierend auf dem OL-FAS (Teil A) deskriptiv dargestellt. Sowohl für die MMRM-Analyse als auch für die deskriptive Darstellung sind die folgenden vier Behandlungsgruppen dargestellt: • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-102 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-103 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten. Zusätzlich zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline, wurden auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und <30 mmol/L mit dem jeweiligen 95%-KI deskriptiv dargestellt. Das 95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Diese Analysen beruhen auf dem gepoolten FAS der Hauptstudien und dem OL-FAS (Teil A). Dargestellt sind die folgenden zwei Behandlungsgruppen: • Patientinnen und Patienten, die in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten.
VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 wurde der Endpunkt entsprechend der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 erhoben und operationalisiert. Die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) erfolgte zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), Woche 16 (±5 Tage) und Woche 24 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung. Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der Schweißchloridkonzentration betrachtet: • Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline, • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L, • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L.

Studie	Operationalisierung
	In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration über 24 Wochen für die Studie VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1 dargestellt. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite und dem Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte im Modell sowie der Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariable. Für die Analyse über 24 Wochen wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung über 24 Wochen wurde anhand des LS-Schätzers aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 24 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 deskriptiv dargestellt. Als Baseline wurde die Schweißchloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Zusätzlich zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline, wurden auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und <30 mmol/L zu Woche 24 mit dem jeweiligen 95%-KI deskriptiv dargestellt. Das 95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (FAS) vs. non-(F/MF) (FAS) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (FAS). Lediglich der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) wurde als fester Effekt aus dem MMRM-Modell entfernt. Die Analysen beruhen jeweils auf dem FAS (Teil B, Kohorte 1).
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 operationalisiert. In Teil A, Kohorte 1, der Verlängerungsstudie erfolgte die Sammlung von jeweils zwei Schweißproben (rechter und linker Arm) zu Tag 1, Woche 24 (±5 Tage), Woche 48 (±5 Tage), Woche 72 (±5 Tage) und zu Woche 96 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung. Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der Schweißchloridkonzentration betrachtet: • Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie, • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L, • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L. Der Analysezeitraum umfasst die Zeit von Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) bis Woche 96 (oder der letzten Visite falls früher) in Teil A (Kohorte 1) der Verlängerungsstudie. In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Tag 15 der Hauptstudie und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie dargestellt. Als Baseline der Hauptstudie wurde die Schweißchloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 der Hauptstudie definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls

Studie	Operationalisierung
	der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt und basierte auf dem Efficacy Analysis Set (Teil B, Kohorte 1) der Hauptstudie. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie die Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die Werte zu Baseline der Hauptstudie, die absoluten Werte zu Woche 96 der Verlängerungsstudie sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie basierend auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) deskriptiv dargestellt. Zusätzlich zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline, wurden auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und <30 mmol/L zu Woche 96 der Verlängerungsstudie mit dem jeweiligen 95%-KI deskriptiv dargestellt. Das 95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Diese Analysen beruhen auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Baseline der Hauptstudie				
n	169	165	242	237
MW (SD)	54,7 (18,6)	53,5 (16,4)	41,6 (17,3)	43,2 (18,4)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Tag 15 der Verlängerungsstudie				
n	153	154	224	221
MW (SD)	47,5 (18,2)	45,3 (18,1)	34,1 (16,1)	36,5 (17,9)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Tag 15 der Verlängerungsstudie				
n	153	153	221	221
MW (SD)	-7,8 (13,5)	-8,4 (10,4)	-8,1 (12,3)	-6,7 (11,8)
Woche 96 der Verlängerungsstudie				
n	147	141	216	202
MW (SD)	45,0 (18,9)	45,3 (19,0)	35,4 (19,9)	36,1 (19,1)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie				
n	146	141	212	201
MW (SD)	-9,7 (12,9)	-8,8 (12,4)	-7,6 (14,3)	-6,8 (12,7)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.2.1.1a und Tabelle 14.2.2.1.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-186 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Tag 15 sowie zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber der Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 lag die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, bei 54,7 mmol/L (SD = 18,6; n = 169) und bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, bei 53,5 mmol/L (SD = 16,4; n = 165). An Tag 15 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die mittlere Schweißchloridkonzentration der Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX erhalten haben und zum Start der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt wurden, 47,5 mmol/L (SD = 18,2). Somit sank die Schweißchloridkonzentration dieser Patientinnen und Patienten zwischen Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 und Tag 15 der Verlängerungsstudie um durchschnittlich −7,8 mmol/L (SD = 13,5). Die Schweißchloridkonzentration der Studienteilnehmenden, die sowohl in der Hauptstudie VX20-121-102 als auch in der Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhalten haben, betrug zu Tag 15 der Verlängerungsstudie 45,3 mmol/L (SD = 18,1). Die absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Tag 15 der Verlängerungsstudie betrug in dieser Patientengruppe durchschnittlich −8,4 mmol/L (SD = 10,4). Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lagen die mittleren Schweißchloridkonzentrationen bei 45,0 mmol/L (SD = 18,9) bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden und bei 45,3 mmol/L (SD = 19,0) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Entsprechend betrug die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 durchschnittlich −9,7 mmol/L (SD = 12,9) bzw. −8,8 mmol/L (SD = 12,4).

Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 lag die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, bei 41,6 mmol/L (SD = 17,3; n = 242) und bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, bei 43,2 mmol/L (SD = 18,4; n = 237). An Tag 15 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, 34,1 mmol/L (SD = 16,1). Bei den Studienteilnehmenden, die sowohl in der Hauptstudie VX20-121-103 als auch in der Verlängerungsstudie durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, lag die mittlere Schweißchloridkonzentration an Tag 15 der Verlängerungsstudie bei 36,5 mmol/L (SD = 17,9). Die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zwischen Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 und Tag 15 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich −8,1 mmol/L (SD = 12,3) bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden sowie −6,7 mmol/L (SD = 11,8) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lagen die mittleren Schweißchloridkonzentrationen bei 35,4 mmol/L (SD = 19,9) bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden und bei 36,1 mmol/L (SD = 19,1) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Entsprechend betrug die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 durchschnittlich −7,6 mmol/L (SD = 14,3) bzw. −6,8 mmol/L (SD = 12,7).

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS der Hauptstudien und OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie: VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie				
N	202	196	289	284
Baseline der Hauptstudie				
n	201	194	282	282
MW (SD)	54,3 (18,2)	53,6 (17,0)	42,1 (17,9)	43,4 (18,5)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Tag 15 der Hauptstudie				
n	189	182	264	256
LS MW (SE)	1,4 (0,7)	-6,3 (0,7)	-0,4 (0,6)	-4,0 (0,6)
95%-KI des LS MW	(0,0; 2,7)	(-7,7; -4,9)	(-1,6; 0,7)	(-5,2; -2,8)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 52 der Hauptstudie				
n	184	167	263	249
LS MW (SE)	-0,5 (0,9)	-8,2 (0,9)	-2,2 (0,9)	-4,4 (0,9)
95%-KI des LS MW	(-2,3; 1,2)	(-10,0; -6,3)	(-3,9; -0,5)	(-6,2; -2,6)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)				
N	170	166	248	238
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Tag 15 der Verlängerungsstudie				
n	152	152	218	217
LS MW (SE)	-7,8 (0,9)	-8,5 (0,9)	-8,2 (0,7)	-6,7 (0,7)
95%-KI des LS MW	(-9,7; -6,0)	(-10,3; -6,7)	(-9,7; -6,8)	(-8,1; -5,2)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie				
n	145	140	209	197
LS MW (SE)	-8,8 (1,0)	-9,2 (1,1)	-7,4 (0,9)	-6,6 (0,9)
95%-KI des LS MW	(-10,8; -6,7)	(-11,2; -7,1)	(-9,1; -5,7)	(-8,4; -4,9)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchgeführt.

Verlängerungsstudie: VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.2.2.1a und Tabelle 14.2.2.2.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).				

In der Tabelle 4-187 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Tag 15 und Woche 52 der Hauptstudien sowie zu Tag 15 und zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 lag die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, bei 54,3 mmol/L (SD = 18,2; n = 201) und bei den mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelten Studienteilnehmenden bei 53,6 mmol/L (SD = 17,0; n = 194). Zu Tag 15 der Hauptstudie zeigte sich in der MMRM-Analyse bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Studienteilnehmenden eine geringe absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline mit einem LS-Mittelwert von 1,4 mmol/L ([95%-KI] = [0,0; 2,7]), während unter D-IVA/TEZ/VNZ bereits frühzeitig eine deutliche Reduktion mit einem LS-Mittelwert von −6,3 mmol/L ([95%-KI] = [-7,7; -4,9]) beobachtet wurde. Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-102, die dem Tag 1 der Verlängerungsstudie entspricht, zeigte sich in der MMRM-Analyse bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Studienteilnehmenden weiterhin nur eine geringe absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline (LS-Mittelwert: −0,5 mmol/L; [95%-KI] = [−2,3; 1,2]), während die Schweißchloridkonzentration unter D-IVA/TEZ/VNZ weiter reduziert werden konnte (LS-Mittelwert; −8,2 mmol/L; [95%-KI] = [−10,0; −6,3]).

An Tag 15 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie im MMRM-Modell −7,8 mmol/L ([95%-KI] = [−9,7; −6,0]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren. Bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ lag die entsprechende absolute Veränderung bei −8,5 mmol/L ([95%-KI] = [−10,3; −6,7]). Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie −8,8 mmol/L ([95%-KI] = [−10,8; −6,7]) bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ

umgestellten Studienteilnehmenden und −9,2 mmol/L ([95%-KI] = [−11,2; −7,1]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 lag die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, bei 42,1 mmol/L (SD = 17,9) und bei den Studienteilnehmenden, die mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, bei 43,4 mmol/L (SD = 18,5). Zu Tag 15 der Hauptstudie VX20-121-103 zeigte sich in der MMRM-Analyse unter IVA/TEZ/ELX eine geringe absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration mit einem LS-Mittelwert von -0,4 mmol/L ([95%-KI] = [-1,6; 0,7]), während unter D-IVA/TEZ/VNZ eine Reduktion mit einem LS-Mittelwert von −4,0 mmol/L ([95%-KI] = [-5,2; -2,8]) beobachtet wurde. Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-103 zeigte sich in der MMRM-Analyse unter IVA/TEZ/ELX eine moderate absolute Reduktion der Schweißchloridkonzentration mit einem LS-Mittelwert von −2,2 mmol/L ([95%-KI] = [−3,9; −0,5]), während unter D-IVA/TEZ/VNZ eine stärkere Reduktion mit einem LS-Mittelwert von −4,4 mmol/L ([95%-KI] = [−6,2; −2,6]) beobachtet wurde.

An Tag 15 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie −8,2 mmol/L ([95%-KI] = [−9,7; −6,8]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren. Bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ lag die entsprechende absolute Veränderung bei −6,7 mmol/L ([95%-KI] = [−8,1; −5,2]). Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie −7,4 mmol/L ([95%-KI] = [−9,1; −5,7]) bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden und −6,6 mmol/L ([95%-KI] = [−8,4; −4,9]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Die Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, zeigten bis Woche 52 der Hauptstudien nach der Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase keine relevante Verbesserung der Schweißchloridkonzentration. Im Gegensatz dazu wurde in der Gruppe, die nach der Run-in-Phase der Hauptstudie durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, bereits zu Tag 15 der Hauptstudien eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration beobachtet. Ebenso zeigte sich bei den Studienteilnehmenden, die zu Beginn der Verlängerungsstudie von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bereits innerhalb von 15 Tagen nach der Umstellung eine ausgeprägte Reduktion der Schweißchloridkonzentration, die im Ausmaß mit der Reduktion in der Gruppe mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ vergleichbar war. Diese rasch erreichte Reduktion der Schweißchloridkonzentration konnte sowohl bei den umgestellten Studienteilnehmenden als auch bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie aufrechterhalten werden. Vor diesem Hintergrund belegen die nach der Umstellung der Behandlung rasch einsetzenden und langfristig stabilen Reduktionen der

Schweißchloridkonzentration unter D-IVA/TEZ/VNZ eine substanzielle und anhaltende weitere Verbesserung der CFTR-Funktion.

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepooltes FAS der Hauptstudien und OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 oder VX20-121-103**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 oder VX20-121-103**
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie		
N	491	480
Baseline der Hauptstudie		
N1	483	476
n	358	361
Anteil, n/N1 (%)	74,1	75,8
95%-KI für den Anteil	(70,0; 78,0)	(71,7; 79,6)
Tag 15 der Hauptstudie		
N1	460	448
n	343	363
Anteil, n/N1 (%)	74,6	81,0
95%-KI für den Anteil	(70,3; 78,5)	(77,1; 84,6)
Woche 52 der Hauptstudie		
N1	455	425
n	351	355
Anteil, n/N1 (%)	77,1	83,5
95%-KI für den Anteil	(73,0; 80,9)	(79,7; 86,9)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)		
N	418	404
Tag 15 der Verlängerungsstudie		
N1	377	375
n	331	318
Anteil, n/N1 (%)	87,8	84,8
95%-KI für den Anteil	(84,1; 90,9)	(80,8; 88,3)
Woche 96 der Verlängerungsstudie		
N1	363	343
n	315	291
Anteil, n/N1 (%)	86,8	84,8
95%-KI für den Anteil	(82,9; 90,1)	(80,6; 88,5)

Verlängerungsstudie VX20-121-104	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 oder VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 oder VX20-121-103
Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie. N1: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zur jeweiligen Visite. n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.4a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).		

Tabelle 4-188 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L gemessen wurde. Dargestellt sind die Ergebnisse zu Baseline und zu Woche 52 der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie zu Tag 15 und Woche 96 der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A).

Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist insbesondere wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt; während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40).

Für die gepoolte Gruppe der Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien VX20-121-102 oder VX20-121-103 mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren und erst zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt wurden, betrug der Anteil mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Baseline der Hauptstudien 74,1% ([95%-KI] = [70,0; 78,0]). Zu Tag 15 der Hauptstudien lag der entsprechende Anteil bei 74,6% ([95 %-KI] = [70,3; 78,5]) und zu Woche 52 der Hauptstudien bei 77,1% ([95 %-KI] = [73,0; 80,9]). Nach Umstellung der Behandlung auf D-IVA/TEZ/VNZ stieg der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L bereits zu Tag 15 von Teil A der Verlängerungsstudie auf 87,8% ([95%-KI] = [84,1; 90,9]). Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A) lag der Anteil weiterhin auf einem vergleichbar hohen Niveau bei 86,8% ([95%-KI] = [82,9; 90,1]).

In der gepoolten Gruppe der Patientinnen und Patienten, die bereits in den Hauptstudien VX20-121-102 oder VX20-121-103 mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, betrug der Anteil mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Baseline der Hauptstudien 75,8% ([95%-KI] = [71,7; 79,6]). Zu Tag 15 der Hauptstudien erhöhte sich dieser Anteil auf 81,0% ([95 %-KI] = [77,1; 84,6]). Zu Woche 52 der Hauptstudien nahm der Anteil weiter auf 83,5% ([95%-KI] = [79,7; 86,9]) zu und blieb anschließend bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie mit 84,8% ([95%-KI] = [80,6; 88,5]) stabil auf einem vergleichbaren hohen Niveau.

Die Ergebnisse zeigen, dass unter einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten Schweißchloridkonzentrationen <60 mmol/L erreicht und langfristig aufrechterhalten werden können. Dabei kann durch die Umstellung von

IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L noch erhöht werden. Dies spricht für eine nachhaltige Verbesserung der CFTR-Funktion, die mit einer Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie mit klinisch relevanten Vorteilen wie mit der Abnahme pulmonaler Exazerbationen, einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen einhergeht (26, 27, 41, 42).

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (gepooltes FAS der Hauptstudien und OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 oder VX20-121-103**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 oder VX20-121-103**
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie		
N	491	480
Baseline der Hauptstudie		
N1	483	476
n	99	89
Anteil, n/N1 (%)	20,5	18,7
95%-KI für den Anteil	(17,0; 24,4)	(15,3; 22,5)
Tag 15 der Hauptstudie		
N1	460	448
n	87	119
Anteil, n/N1 (%)	18,9	26,6
95%-KI für den Anteil	(15,4; 22,8)	(22,5; 30,9)
Woche 52 der Hauptstudie		
N1	455	425
n	118	141
Anteil, n/N1 (%)	25,9	33.2
95%-KI für den Anteil	(22,0; 30,2)	(28,7; 37,9)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)		
N	418	404
Tag 15 der Verlängerungsstudie		
N1	377	375
n	125	123
Anteil, n/N1 (%)	33,2	32,8
95%-KI für den Anteil	(28,4; 38,2)	(28,1; 37,8)
Woche 96 der Verlängerungsstudie		
N1	363	343

Verlängerungsstudie VX20-121-104	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102 oder VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102 oder VX20-121-103
n	126	116
Anteil, n/N1 (%)	34,7	33,8
95%-KI für den Anteil	(29,8; 39,9)	(28,8; 39,1)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als der Durchschnitt der beiden letzten Werte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

N1: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zur jeweiligen Visite.

n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L.

Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.5a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

Tabelle 4-189 zeigt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L. Dargestellt sind die Ergebnisse zu Baseline und zu Woche 52 der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie zu Tag 15 und Woche 96 der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A). Der Schwellenwert von 30 mmol/L ist insbesondere relevant, da die Schweißchloridkonzentration bei Personen ohne CF-verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie bei gesunden Genträgerinnen und Genträgern typischerweise <30 mmol/L liegt. Entsprechend gilt der Basisdefekt als normalisiert, wenn unter Behandlung eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L erreicht wird (39).

Für die gepoolte Gruppe der Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien VX20-121-102 oder VX20-121-103 mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren und erst zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt wurden, betrug der Anteil mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Baseline der Hauptstudien 20,5% ([95%-KI] = [17,0; 24,4]). Zu Tag 15 der Hauptstudien lag der entsprechende Anteil bei 18,9% ([95%-KI] = [15,4; 22,8]) und zu Woche 52 der Hauptstudien bei 25,9% ([95%-KI] = [22,0; 30,2]). Nach Umstellung der Behandlung auf D-IVA/TEZ/VNZ stieg der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L bereits zu Tag 15 von Teil A der Verlängerungsstudie auf 33,2% ([95%-KI] = [28,4; 38,2]) an. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag der Anteil weiterhin auf einem vergleichbaren Niveau bei 34,7% ([95%-KI] = [29,8; 39,9]).

In der gepoolten Gruppe der Patientinnen und Patienten, die bereits in den Hauptstudien VX20-121-102 oder VX20-121-103 mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, betrug der Anteil mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Baseline der Hauptstudien 18,7% ([95%-KI] = [15,3; 22,5]). Bereits zu Tag 15 der Hauptstudien erhöhte sich dieser Anteil auf 26,6% ([95 %-KI] = [22,5; 30,9]). Zu Woche 52 der Hauptstudien nahm der Anteil weiter auf 33,2% ([95%-KI] = [28,7; 37,9]) zu und blieb bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie mit 33,8% ([95%-KI] = [28,8; 39,1]) auf einem vergleichbaren Niveau.

Das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich von Personen ohne CF-verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie gesunder Genträgerinnen und Genträger (Carrier-Level), die eine normale Lebenserwartung aufweisen und typischerweise keine Symptome oder klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion zeigen (39). Darüber hinaus ist das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L mit einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate intravenöser Antibiotikatherapien assoziiert (42). Es ist davon auszugehen, dass bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine weiteren Schäden infolge einer unzureichenden CFTR-Funktion akkumulieren und das Fortschreiten der Erkrankung langfristig aufgehalten werden kann.

Die Ergebnisse zeigen, dass unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten diesen Schwellenwert nicht nur erreicht, sondern dass dieser Effekt über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 96 der Verlängerungsstudie stabil aufrechterhalten werden kann. Zudem erreicht nach der Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ ein höherer Anteil der Patientinnen und Patienten eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L. Dies spricht für eine langfristig anhaltende Normalisierung der CFTR-Funktion unter D-IVA/TEZ/VNZ.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-190: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Baseline	
n	77
MW (SD)	40,41 (20,94)
Woche 24	
n	74
MW (SD)	32,14 (15,49)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	74
MW (SD)	-8,72 (13,95)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)	
n	77
LS MW (SE)	-8,65 (1,17)
95%-KI des LS MW	(-10,98; -6,32)
p-Wert	<0,0001
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene	

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.4.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

In Tabelle 4-190 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. Zu Baseline lag die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Studienteilnehmenden bei 40,41 mmol/L und sank unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ auf 32,14 mmol/L. Die absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 betrug durchschnittlich -8,72 mmol/L.

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 ergab einen LS-Mittelwert von -8,65 mmol/L ([95%-KI] = [-10,98; -6,32]; p <0,0001), was eine statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration und damit eine statistisch signifikante Verbesserung der CFTR-Funktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bis Woche 24 darstellt.

Die Patientinnen und Patienten hatten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn eine durchschnittliche Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich gesunder Menschen ohne Mutation im CFTR-Gen sowie von Genträgern, die nur eine CF-verursachende Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Carrier Level). Diese haben eine normale Lebenserwartung, zeigen typischerweise keine CF-spezifischen Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion (39). Des Weiteren geht das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L mit einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen einher (42). Auf dieser Grundlage ist eine Reduktion der Schweißchloridkonzentration um -8,65 mmol/L unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine weitere starke und statistisch signifikante Verbesserung hin zu normalen Schweißchloridwerten und damit einer normalen CFTR-Funktion.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Nicht fehlender Wert zu Woche 24	74
Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 24, n (%)	69 (88,46)
95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten	(79,22; 94,59)
Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.4.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-191 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen zu Woche 24 eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L gemessen wurde. Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist insbesondere wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt; während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40).

Zu Studienbeginn hatte ein Anteil von 83,33% der 78 Studienteilnehmenden eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L (siehe Tabelle 4-144) und nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ lag der Anteil bei 88,46% ([95%-KI] = [79,22; 94,59]). Damit konnte der bereits zu Baseline hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L noch weiter gesteigert werden.

Es ist zu erwarten, dass das Unterschreiten der labordiagnostischen Schwelle von 60 mmol/L mit einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression einhergeht, da die CFTR-Funktion so weit verbessert wird, dass sie nicht mehr im für die CF-Diagnose hinreichenden Bereich liegt (26). Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen eine geringere Mortalität und eine geringere Abnahmerate der Lungenfunktion pro Jahr (36). Zudem korreliert eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration durch die Anwendung von CFTR-Modulatoren mit verbesserten klinischen Ergebnissen wie z. B. mit der Abnahme pulmonaler Exazerbationen, einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen (27, 41, 42).

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Nicht fehlender Wert zu Woche 24	74
Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 24, n (%)	38 (48,72)
95%-KI 95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten	(37,23; 60,31)
Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.4.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-192 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen zu Woche 24 eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L gemessen wurde. Der Schwellenwert von 30 mmol/L ist insbesondere wichtig, da die Schweißchloridkonzentration von Menschen ohne CF verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie von gesunden Genträgern, z. B. gesunden Eltern betroffener Kinder, bei <30 mmol/L liegt. Das heißt, der Basisdefekt wird bei CF-Patientinnen und -Patienten normalisiert, wenn unter Therapie eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L erreicht werden kann.

Zu Studienbeginn hatte ein Anteil von 38,5% der 78 Studienteilnehmenden eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L (siehe Tabelle 4-144). Nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ hatten mit 48,72% ([95%-KI] = [37,23; 60,31]) etwa die Hälfte der 78 in der Studie untersuchten Kinder eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L. Damit konnte der bereits zu Baseline bestehende Anteil weiter erhöht werden.

Das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich von Menschen ohne CF verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung und typischerweise keine CF-spezifischen Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Es ist davon auszugehen, dass bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine weiteren Schäden aufgrund der unzureichenden CFTR-Funktion akkumuliert werden und das Fortschreiten der Krankheit somit höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten wird.

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Baseline		
n	23	54
MW (SD)	52,59 (18,88)	35,22 (19,72)
Woche 24		
n	22	52
MW (SD)	42,20 (15,76)	27,88 (13,38)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	22	52
MW (SD)	-11,55 (10,36)	-7,53 (15,15)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	23	54
LS MW (SE)	-10,54 (2,06)	-7,87 (1,41)
95%-KI des LS MW	(-14,82; -6,26)	(-10,70; -5,03)
p-Wert	<0,0001	<0,0001

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie Schweißchloridkonzentration zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.4.1 und Tabelle 2.2.1.4.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-193 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Zu Baseline lag die mittlere Schweißchloridkonzentration bei den Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe bei 52,59 mmol/L und bei den Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bei 35,22 mmol/L. Somit hatten die Patientinnen und Patienten beider Mutationsgruppen durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Studienbeginn eine durchschnittliche Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L.

Trotz der guten Vorbehandlung in der Run-in-Phase der Studie konnte die Schweißchloridkonzentration unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der schwer betroffenen F/MF-Mutationsgruppe auf durchschnittlich 42,20 mmol/L weiter reduziert werden. Diese Reduktion bedeutet eine weitere starke Verbesserung hin zu normalen Schweißchloridkonzentrationen und damit einer normalen CFTR-Funktion. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe konnte unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ die Schweißchloridkonzentration auf 27,88 mmol/L reduziert werden. Ein Schweißchloridwert von kleiner als 30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39).

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline ergab für die F/MF-Mutationsgruppe einen LS-Mittelwert von -10,54 mmol/L ([95%-KI] = [-14,82; -6,26]; p <0,0001) und für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe einen LS-Mittelwert von -7,87 mmol/L ([95%-KI] = [-10,70; -5,03]; p <0,0001). Somit konnte in beiden Mutationsgruppen, trotz der bereits guten Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie, eine weitere statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ erzielt werden.

Die Ergebnisse dieser Analysen verdeutlichen, dass alle CF-Patientinnen und Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung bis hin zur Normalisierung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration, ein vom G-BA anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität) durch D-IVA/TEZ/VNZ profitieren können. Gleichzeitig lag die Schweißchloridkonzentration der schwerer betroffenen F/MF-Patienten zu Baseline in einem höheren Bereich als bei den non-(F/MF), sodass mehr Raum zur Verbesserung vorlag.

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Nicht fehlender Wert zu Woche 24	22	52
Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 24, n (%)	18 (75,00)	51 (94,44)
95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten	(53,29; 90,23)	(84,61; 98,84)
Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.4.2 und Tabelle 2.2.1.4.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-194 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für den Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen zu Woche 24 eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L gemessen wurde. Der Schwellenwert von <60 mmol/L ist insbesondere wichtig, da dies die obere Grenze des Kontrollbereichs darstellt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40). Nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ hatte ein beachtlicher Anteil von 75,00% ([95%-KI] = [53,29; 90,23]) der 24 Patientinnen und Patienten der schwer betroffenen F/MF-Mutationsgruppe und sogar 94,44% ([95%-KI] = [84,61; 98,84]) der 54 Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L.

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Nicht fehlender Wert zu Woche 24	22	52
Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 24, n (%)	5 (20,83)	33 (61,11)
95%-KI 95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten	(7,13; 42,15)	(46,88; 74,08)
Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.4.3 und Tabelle 2.2.1.4.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-195 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für den Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen zu Woche 24 eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L gemessen wurde.

Nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ hatten 20,83% ([95%-KI] = [7,13; 42,15] der 24 Patientinnen und Patienten der schwer betroffenen F/MF-Mutationsgruppe eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe hatten mit 61,11% ([95%-KI] = [46,88; 74,08]) mehr als die Hälfte der 54 Patientinnen und Patienten eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L.

Das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich von Menschen ohne CF verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine CF-spezifischen Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Es ist davon auszugehen, dass bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine weiteren Schäden aufgrund der

unzureichenden CFTR-Funktion akkumuliert werden und das Fortschreiten der Krankheit somit höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten wird.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75
Baseline der Hauptstudie	
n	74
MW (SD)	40,8 (21,3)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	63
MW (SD)	34,0 (17,1)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	63
MW (SD)	-7,2 (18,6)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.1.1c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In der Tabelle 4-196 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie VX22-121-105 (Teil B, Kohorte 1) betrug die mittlere Schweißchloridkonzentration der Studienteilnehmenden 40,8 mmol/L (SD = 21,3). In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) lag die mittlere Schweißchloridkonzentration zu Woche 96 bei 34,0 mmol/L (SD = 17,1). Die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich −7,2 mmol/L (SD = 18,6).

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efficacy Analysis Set (Teil B, Kohorte 1) und OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	77
MW (SD)	40,4 (20,9)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Tag 15 der Hauptstudie	
n	72
LS MW (SE)	-5,9 (1,3)
95%-KI des LS MW	(-8,6; -3.3)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie	
n	63
LS MW (SE)	-6,2 (1,8)
95%-KI des LS MW	(-9,9; -2,6)
Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1). Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie die Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.1.2c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).	

In Tabelle 4-197 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Tag 15 der Hauptstudie und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug die mittlere Schweißchloridkonzentration 40,4 mmol/L (SD = 20,9). Die MMRM-Analyse zeigte, dass bereits 15 Tage nach Umstellung von

IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase auf D-IVA/TEZ/VNZ in der Behandlungsphase der Hauptstudie VX21-121-105 eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration mit einem LS-Mittelwert von -5,9 ([95%-KI = -8,6; -3,3]) erzielt wurde. Diese Reduktion konnte bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie aufrechterhalten werden (LS-Mittelwert = -6,2 [95%-KI = -9,9; -2,6]). Dies spricht für eine schnelle und dauerhafte Verbesserung der CFTR-Funktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
Baseline der Hauptstudie	
N1	74
n	62
Anteil, n/N1 (%)	83,8
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1)	
Woche 96 der Verlängerungsstudie	
N1	63
n	56
Anteil, n/N1 (%)	88,9
95%-KI für den Anteil	(78,4; 95,4)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

N1: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zur jeweiligen Visite.

n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L.

Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.8.1c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

Tabelle 4-198 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) eine Schweißchloridkonzentration von <60 mmol/L gemessen wurde.

Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist insbesondere wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt; während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose sicherzustellen (40).

Zu Baseline der Hauptstudie wiesen 83,8% der Patientinnen und Patienten eine Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L auf. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie erhöhte sich der entsprechende Anteil auf 88,9% ([95%-KI] = [78,4; 95,4]).

Die Ergebnisse zeigen, dass unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten den Schwellenwert von <60 mmol/L nicht nur bereits in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil A, Kohorte 1) erreicht hatte, sondern dass dieser Effekt über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 96 der Verlängerungsstudie stabil aufrechterhalten werden konnte. Dies spricht für eine nachhaltige Verbesserung der CFTR-Funktion, die mit einer Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie mit klinisch relevanten Vorteilen wie mit der Abnahme pulmonaler Exazerbationen, einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen einhergeht (26, 27, 41, 42).

Tabelle 4-199: Ergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75
Baseline der Hauptstudie	
N1	74
n	29
Anteil, n/N1 (%)	39,2
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1)	
Woche 96 der Verlängerungsstudie	
N1	63
n	32
Anteil, n/N1 (%)	50,8
95%-KI für den Anteil	(37,9; 63,6)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

N1: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zur jeweiligen Visite.

n: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet.

Quelle: Tabelle 14.2.8.2c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

Tabelle 4-199 stellt den Anteil an Patientinnen und Patienten dar, bei denen zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) eine Schweißchloridkonzentration

von <30 mmol/L gemessen wurde. Der Schwellenwert von 30 mmol/L ist insbesondere wichtig, da die Schweißchloridkonzentration von Menschen ohne CF verursachende Mutation im CFTR-Gen sowie von gesunden Genträgern, z. B. gesunden Eltern betroffener Kinder, bei <30 mmol/L liegt. Das heißt, der Basisdefekt wird bei CF-Patientinnen und -Patienten normalisiert, wenn unter Therapie eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L erreicht werden kann.

Zu Baseline der Hauptstudie wiesen 39,2% der Patientinnen und Patienten eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L auf. Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie erhöhte sich der entsprechende Anteil auf 50,8%.

Die Ergebnisse zeigen somit, dass unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten den Schwellenwert von <30 mmol/L bereits in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil A, Kohorte 1) erreicht hatte und dass dieser Anteil an Patientinnen und Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 96 der Verlängerungsstudie gleichbleibend hoch war. Dies spricht für eine langfristig anhaltende Normalisierung der CFTR-Funktion unter D-IVA/TEZ/VNZ.

4.3.2.3.3.6 Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-200: Operationalisierung Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 erhoben und operationalisiert. Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), Woche 8 (±5 Tage), Woche 16 (±5 Tage), Woche 24 (±5 Tage), Woche 36 (±5 Tage), Woche 48 (±5 Tage), Woche 60 (±5 Tage), Woche 72 (±5 Tage), Woche 84 (±5 Tage) und Woche 96 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patientinnen und Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer zu gleichen Zeitpunkten wie das Körpergewicht gemessen. Die Studienteilnehmenden sollten bei den Messungen keine Schuhe tragen. Die Körpergröße und das Körpergewicht wurden auf die nächstliegende Ganzzahl gerundet, wobei Werte mit Dezimalstelle von 0 bis 4 abgerundet und Werte mit Dezimalstelle von 5 bis 9 aufgerundet wurden. Bei jeder Visite wurde der BMI anhand der Größe und des Körpergewichts wie folgt berechnet: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$

Studie	Operationalisierung
	Für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre wurde für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des BMI der z-Score anhand der Wachstumsdiagramme des CDC mit folgender Formel bestimmt: $$z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^{L} - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$$ Dabei stellt X den Rohwert der jeweiligen Messgröße dar. Die Parameter L, M und S bezeichnen Schiefe, den Median und den Variationskoeffizient aus den Angaben des CDC (http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm). Der BMI z-Score ist ein alters- und geschlechtsabhängiger Wert, der ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen Anwendung findet. Dies beruht auf der Tatsache, dass sich Körpergröße, Körpergewicht und Körperzusammensetzung im Kindes- und Jugendalter dynamisch verändern und alters- sowie geschlechtsspezifische Referenzwerte benötigt werden, um eine valide Bewertung des Ernährungsstatus zu ermöglichen. Demnach standardisiert der z-Score den BMI im Verhältnis zu einer alters- und geschlechtsspezifischen Normpopulation, wodurch Unterschiede in Wachstumsgeschwindigkeit und Körperproportionen erfasst und eine vergleichbare Klassifikation von Über- / Untergewicht ermöglicht wird. Ab dem Alter von 20 Jahren ist das Körperwachstum abgeschlossen, weshalb bei Erwachsenen feste BMI-Grenzwerte verwendet werden, ohne Z-Standardisierung, da die biologischen Variationen in der Körperzusammensetzung wesentlich geringer sind und altersabhängige Normwerte nicht mehr nötig sind. Der BMI z-Score wurde mit Hilfe der CDC Growth Charts berechnet, was ab einem Alter ab 20 Jahren weder vorgesehen noch sinnvoll ist. Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands betrachtet: • Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline der Hauptstudie • Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre) • Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline der Hauptstudie Der Analysezeitraum umfasst die Zeit von Baseline der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 bis Woche 96 (oder der letzten Visite falls früher) in Teil A der Verlängerungsstudie. In diesem Abschnitt ist jeweils die absolute Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands anhand von BMI, BMI z-Score (für Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre) und Körpergewicht zu Woche 52 der Hauptstudie (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) und Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie dargestellt. Als Baseline der Hauptstudie wurde jeweils der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 der Hauptstudie definiert. Wenn dieser nicht vorhanden war, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung zur oder nach der Visite an Tag -14 der Hauptstudie, einschließlich ungeplanter Visiten, als Baseline verwendet. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline der Hauptstudie erfolgte mittels der MMRM-Methode. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien (Baseline der Hauptstudien bis Woche 52 der Hauptstudien) wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien durchgeführt und basierte auf dem FAS der Hauptstudien. Für den BMI z-Score beruhten die Analysen auf Patientinnen und Patienten des FAS (Alter ≤20 Jahre).

Studie	Operationalisierung
	Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Woche 52 der Hauptstudien (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie) basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) bzw. für den BMI z-Score auf Patientinnen und Patienten des OL-FAS (Teil A, Alter ≤20 Jahre). Das Modell enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Bei der Analyse des BMI z-Scores wurde der Parameter Alter beim Screening (<18 vs. ≥18 Jahre) nicht als Effekt im Modell berücksichtigt. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten mit non-(F/MF)-Genotyp (aus der Hauptstudie VX20-121-103) wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline der Hauptstudie wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die absoluten Werte zu Baseline der Hauptstudie und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A) sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A) basierend auf dem OL-FAS (Teil A) deskriptiv dargestellt. Sowohl für die MMRM-Analyse als auch für die deskriptive Darstellung sind die folgenden vier Behandlungsgruppen dargestellt: • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-102 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-103 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten.
VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 wurde der Endpunkt entsprechend der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 erhoben und operationalisiert. Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu Tag 1, Tag 15 (±3 Tage), Woche 4 (±5 Tage), Woche 8 (±5 Tage), Woche 12 (±5 Tage), Woche 16 (±5 Tage) und Woche 24 (±5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite. Für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI wurden die z-Scores bestimmt. Folgende Endpunkte wurden im Rahmen der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands betrachtet: • Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores gegenüber Baseline

Studie	Operationalisierung
	• Absolute Veränderung der Körpergröße gegenüber Baseline • Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der oben genannten Wachstumsparameter nach 24 Wochen dargestellt. Die primäre Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode mit der Visite und dem Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte im Modell und des jeweiligen Wachstumsparameters zu Baseline als kontinuierliche Kovariable. Für die Analyse zu Woche 24 wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung nach 24 Wochen wurde anhand des LS-Schätzers aus dem MMRM berechnet. Ergänzend wurden die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 24 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 deskriptiv dargestellt. Als Baseline wurde der jeweilige Wachstumsparameter vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (FAS) vs. non-(F/MF) (FAS) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (FAS). Lediglich der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) wurde als fester Effekt aus dem MMRM-Modell entfernt. Die Analysen beruhen jeweils auf dem FAS (Teil B, Kohorte 1).
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 operationalisiert. Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu Tag 1, Woche 8 (±5 Tage), Woche 16 (±5 Tage), Woche 24 (±5 Tage), Woche 36 (±5 Tage), Woche 48 (±5 Tage), Woche 60 (±5 Tage), Woche 72 (±5 Tage), Woche 84 (±5 Tage) und Woche 96 (±5 Tage), sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite. In diesem Abschnitt ist die absolute Veränderung der in der Operationalisierung zur Hauptstudie VX21-121-105 genannten Wachstumsparameter zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B. Kohorte 1) dargestellt. Als Baseline der Hauptstudie wurde der jeweilige Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 der Hauptstudie definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie angewendet und basierte auf dem Efficacy Analysis Set (Teil B, Kohorte 1) der Hauptstudie. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie den jeweiligen Wachstumsparameter zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet.

Studie	Operationalisierung
	Ergänzend wurden die Werte zu Baseline der Hauptstudie, die absoluten Werte zu Woche 96 der Verlängerungsstudie sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie basierend auf dem OL-FAS deskriptiv dargestellt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Tabelle 4-201: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Baseline der Hauptstudie				
n	170	165	248	236
MW (SD)	23,01 (3,88)	22,86 (3,46)	22,90 (3,35)	23,24 (3,80)

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	151	145	222	211
MW (SD)	23,63 (3,76)	23,09 (3,18)	23,57 (4,14)	24,08 (3,63)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	151	144	222	209
MW (SD)	0,48 (2,07)	0,37 (1,73)	0,70 (2,65)	0,71 (1,91)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.8.1.1a und 14.2.8.1.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-201 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt.

Der mittlere BMI zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 23,01 (SD = 3,88) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 22,86 (SD = 3,46) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag der mittlere BMI bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei 23,63 (SD = 3,76). Bei den Studienteilnehmenden, die sowohl in der Hauptstudie VX20-121-102 als auch in der Verlängerungsstudie durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, betrug der mittlere BMI zu Woche 96 23,09 (SD = 3,18). Die absolute Veränderung des BMI zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 0,48 (SD = 2,07) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 0,37 (SD = 1,73).

Der mittlere BMI zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug 22,90 (SD = 3,35) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 23,24 (SD = 3,80) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag der mittlere BMI bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei 23,57 (SD = 4,14). Bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender

Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ betrug der mittlere BMI zu Woche 96 24,08 (SD = 3,63). Die absolute Veränderung des BMI zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 0,70 (SD = 2,65) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 0,71 (SD = 1,91).

Tabelle 4-202: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102**		**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103**	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103**
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie				
N	202	196	289	284
Baseline der Hauptstudie				
n	202	195	289	280
MW (SD)	23,03 (3,85)	22,71 (3,40)	22,92 (3,27)	23,27 (4,02)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 52				
n	187	179	266	248
LS MW (SE)	0,08 (0,10)	0,30 (0,10)	0,22 (0,07)	0,37 (0,08)
95%-KI des LS MW	(-0,11; 0,27)	(0,11; 0,49)	(0,07; 0,36)	(0,22; 0,52)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)				
N	170	166	248	238
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	149	143	213	204
LS MW (SE)	0,47 (0,14)	0,42 (0,15)	0,68 (0,16)	0,67 (0,16)
95%-KI des LS MW	(0,19; 0,76)	(0,13; 0,71)	(0,37; 0,98)	(0,36; 0,98)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.8.2.1a und 14.2.8.2.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-202 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung des BMI zu Woche 52 der Hauptstudien sowie zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Der mittlere BMI zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 23,03 (SD = 3,85) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 22,71 (SD = 3,40) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-102 zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des BMI mit einem LS-Mittelwert von 0,08 ([95%-KI] = [−0,11; 0,27]) unter IVA/TEZ/ELX und von 0,30 ([95%-KI] = [0,11; 0,49]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline der Hauptstudie 0,47 ([95%-KI] = [0,19; 0,76]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, und 0,42 ([95%-KI] = [0,13; 0,71]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Der Mittelwert des BMI zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug 22,92 (SD = 3,27) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 23,27 (SD = 4,02) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-103 zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des BMI mit einem LS-Mittelwert von 0,22 ([95%-KI] = [0,07; 0,36]) unter IVA/TEZ/ELX und von 0,37 ([95%-KI] = [0,22; 0,52]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline der Hauptstudie 0,68 ([95%-KI] = [0,37; 0,98]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, und 0,67 ([95%-KI] = [0,36; 0,98]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt hatten die Patientinnen und Patienten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien bereits zu Studienbeginn einen den Leitlinien entsprechenden BMI, denn laut der S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ wird für erwachsene Frauen mit CF ein BMI-Zielwert von 22 (oder darüber) und für erwachsene Männer mit CF von 23 (oder darüber) empfohlen (55). Diese leitliniengerechten BMI-Werte konnten unter der langfristigen Behandlung mit D IVA/TEZ/VNZ aufrechterhalten werden.

Tabelle 4-203: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS ≤20 Jahre; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 29	N = 28	N = 36	N = 42
Baseline der Hauptstudie				
n	29	28	36	42
MW (SD)	-0,13 (0,77)	-0,43 (1,13)	-0,33 (1,03)	-0,08 (0,98)
Verlängerungsstudie VX20-121-104				
Woche 96				
n	18	21	28	24
MW (SD)	-0,10 (0,86)	-0,22 (0,93)	-0,30 (0,87)	0,37 (0,74)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	18	21	28	24
MW (SD)	0,18 (0,78)	0,18 (0,70)	0,04 (0,67)	0,10 (0,58)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.9.1.1a und 14.2.9.1.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-203 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 für Patientinnen und Patienten im Alter von ≤20 Jahren zur Baseline der Hauptstudie dargestellt.

Der mittlere BMI z-Scores zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug −0,13 (SD = 0,77) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und −0,43 (SD = 1,13) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag der mittlere BMI z-Score bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei −0,10 (SD = 0,86). Bei den Studienteilnehmenden, die sowohl in der Hauptstudie VX20-121-102 als auch in der Verlängerungsstudie durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, betrug der mittlere BMI z-Score zu Woche 96 −0,22 (SD = 0,93). Die absolute Veränderung des BMI z-Scores zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den von IVA/TEZ/ELX auf D IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden

durchschnittlich 0,18 (SD = 0,78) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ebenfalls 0,18 (SD = 0,70).

Der BMI z-Scores zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug durchschnittlich −0,33 (SD = 1,03) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und −0,08 (SD = 0,98) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag der mittlere BMI z-Score bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei −0,30 (SD = 0,87). Bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ betrug der mittlere BMI z-Score zu Woche 96 0,37 (SD = 0,74). Die absolute Veränderung des BMI z-Scores zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 0,04 (SD = 0,67) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 0,10 (SD = 0,58).

Tabelle 4-204: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS ≤20 Jahre; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102**		**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103**	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103**
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie				
N	40	32	42	53
Baseline der Hauptstudie				
n	40	32	42	53
MW (SD)	-0,14 (0,88)	-0,36 (1,09)	-0,30 (0,98)	-0,17 (0,95)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 52				
n	32	27	35	42
LS MW (SE)	-0,09 (0,09)	0,25 (0,10)	-0,13 (0,07)	0,11 (0,06)
95%-KI des LS MW	(-0,27; 0,09)	(0,05; 0,45)	(-0,27; 0,01)	(-0,01; 0,23)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)				
N	29	28	36	42
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	18	20	26	24
LS MW (SE)	0,01 (0,17)	0,16 (0,17)	-0,01 (0,12)	0,02 (0,12)
95%-KI des LS MW	(-0,33; 0,36)	(-0,18; 0,50)	(-0,26; 0,23)	(-0,22; 0,25)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A). Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchgeführt. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.9.2.1a und 14.2.9.2.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).				

In der Tabelle 4-204 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52 der Hauptstudien sowie zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber der Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 für Patientinnen und Patienten im Alter von ≤20 Jahren dargestellt. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug der mittlere BMI z-Score −0,14 (SD = 0,88) bei den Studienteilnehmenden der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und −0,36 (SD = 1,09) bei den Studienteilnehmenden der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zu Woche 52 der Hauptstudie zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des BMI z-Scores mit einem LS-Mittelwert von −0,09 ([95%-KI] = [−0,27; 0,09]) für die IVA/TEZ/ELX-Gruppe sowie von 0,25 ([95%-KI] = [0,05; 0,45]) für die D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie 0,01 ([95%-KI] = [−0,33; 0,36]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, sowie 0,16 ([95%-KI] = [−0,18; 0,50]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 lag der mittlere BMI z-Score bei −0,30 (SD = 0,98) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei −0,17 (SD = 0,95) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zu Woche 52 der Hauptstudie ergab die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des BMI z-Scores mit einem LS-Mittelwert von −0,13 ([95%-KI] = [−0,27; 0,01]) unter IVA/TEZ/ELX sowie von 0,11 ([95%-KI] = [−0,01 0,23]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie −0,01 ([95%-KI] = [−0,26; 0,23]) bei den Studienteilnehmenden, die von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, sowie 0,02 ([95%-KI] = [−0,22; 0,25]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt wiesen die Patientinnen und Patienten infolge der Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der beiden Hauptstudien bereits zu Studienbeginn im Durchschnitt einen BMI-z-Score auf, der dem Referenzbereich gesunder Kinder und Jugendlicher gleichen Alters entspricht. Der altersgerechte BMI konnte unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ aufrechterhalten werden.

Tabelle 4-205: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VVX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Baseline der Hauptstudie				
n	170	165	248	236
MW (SD)	64,64 (13,94)	66,24 (13,64)	65,32 (13,68)	66,66 (13,63)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	151	145	222	211
MW (SD)	67,29 (12,99)	67,29 (12,30)	67,82 (14,97)	69,55 (12,71)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	151	144	222	209
MW (SD)	2,01 (6,74)	1,50 (5,61)	2,55 (7,72)	2,50 (5,99)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.10.1.1a und 14.2.10.1.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-205 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des Körpergewichts zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt.

Der Mittelwert des Körpergewichts zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 64,64 kg (SD = 13,94) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 66,24 kg (SD = 13,64) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag das mittlere Körpergewicht bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei 67,29 kg (SD = 12,99). Bei den Studienteilnehmenden, die sowohl in der

Hauptstudie VX20-121-102 als auch in der Verlängerungsstudie durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, betrug das mittlere Körpergewicht zu Woche 96 67,29 kg (SD = 12,30). Die absolute Veränderung des Körpergewichts zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 2,01 kg (SD = 6,74) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 1,50 kg (SD = 5,61).

Der Mittelwert des Körpergewichts zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug 65,32 kg (SD = 13,68) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 66,66 kg (SD = 13,63) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag das mittlere Körpergewicht bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei 67,82 kg (SD = 14,97). Bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ betrug das mittlere Körpergewicht zu Woche 96 69,55 kg (SD = 12,71). Die absolute Veränderung des Körpergewichts zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 2,55 kg (SD = 7,72) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 2,50 kg (SD = 5,99).

Tabelle 4-206: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102**		**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103**	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103**
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie				
N	202	196	289	284
Baseline der Hauptstudie				
n	202	195	289	280
MW (SD)	64,54 (13,75)	65,08 (13,32)	65,05 (13,35)	66,58 (13,98)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 52				
n	187	179	266	248
LS MW (SE)	0,50 (0,28)	1,01 (0,29)	0,81 (0,22)	1,31 (0,23)
95%-KI des LS MW	(-0,05; 1,06)	(0,44; 1,57)	(0,38; 1,25)	(0,87; 1,76)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)				
N	170	166	248	238
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	149	143	213	204

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
LS MW (SE)	1,97 (0,44)	1,62 (0,45)	2,38 (0,44)	2,34 (0,45)
95%-KI des LS MW	(1,10; 2,85)	(0,73; 2,51)	(1,51; 3,25)	(1,45; 3,23)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.10.2.1a und 14.2.10.2.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-206 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung des Körpergewichts zu Woche 52 der Hauptstudien sowie zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug das mittlere Körpergewicht 64,54 kg (SD = 13,75) bei den Studienteilnehmenden der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 65,08 kg (SD = 13,32) bei den Studienteilnehmenden der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zu Woche 52 der Hauptstudie zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des Körpergewichts mit einem LS-Mittelwert von 0,50 kg ([95%-KI] = [−0,05; 1,06]) unter IVA/TEZ/ELX sowie von 1,01 kg ([95%-KI] = [0,44; 1,57]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline der Hauptstudie 1,97 kg ([95%-KI] = [1,10; 2,85]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, sowie 1,62 kg ([95%-KI] = [0,73; 2,51]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 lag das mittlere Körpergewicht bei 65,05 kg (SD = 13,35) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 66,58 kg (SD = 13,98) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zu Woche 52 der Hauptstudie ergab die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des Körpergewichts mit einem LS-Mittelwert von 0,81 kg ([95%-KI] = [0,38; 1,25]) unter IVA/TEZ/ELX sowie von 1,31 kg ([95%-KI] = [0,87; 1,76]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute

Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline der Hauptstudie 2,38 kg ([95%-KI] = [1,51; 3,25]) bei den Studienteilnehmenden, die von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, sowie 2,34 kg ([95%-KI] = [1,45; 3,23]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Die Patientinnen und Patienten wiesen infolge der effektiven Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter sowie einen adäquaten Ernährungszustand auf. Sowohl über die 52-wöchige Behandlung mit IVA/TEZ/ELX beziehungsweise D-IVA/TEZ/VNZ in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 als auch über die 96-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 konnte dieser Zustand aufrechterhalten werden. Damit blieben die Wachstumsparameter und der Ernährungszustand auch unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-207: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
BMI in kg/m²	
Baseline	
n	78
MW (SD)	16,83 (2,13)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	17,05 (2,43)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	0,22 (0,73)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	0,22 (0,08)
95%-KI des LS MW	(0,05; 0,38)
p-Wert	0,0097
BMI z-Score	
Baseline	
n	78
MW (SD)	0,07 (0,87)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Woche 24	
n	78
MW (SD)	0,02 (0,96)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	-0,05 (0,31)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	-0,05 (0,03)
95%-KI des LS MW	(-0,12; 0,02)
p-Wert	0,1533

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie der BMI-Wert oder BMI z-Score zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabellen 3.2.1.2 und 3.2.1.3 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)

Die Studie VX21-121-105 untersuchte die absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores zu Woche 24 (Tabelle 4-207). Die Analyse mittels MMRM ergab einen LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des BMI zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline von durchschnittlich 0,22 kg/m² ([95%-KI] = [0,05; 0,38]; p = 0,0097) und zeigte somit eine statistisch signifikante Änderung des BMI nach 24 Wochen.

Mit Blick auf den z-Score des BMI konnte nach 24 Wochen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ein Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Wachstumsstatus beobachtet werden. Der BMI z-Score zu Baseline betrug durchschnittlich 0,07 und lag nach 24 Wochen Behandlung bei 0,02. Die Analyse mittels MMRM ergab einen LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline von durchschnittlich -0,05 ([95%-KI] = [-0,12; 0,02]; p = 0,1533) und zeigte keine statistisch signifikante Änderung.

Tabelle 4-208: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Körpergewicht in kg	
Baseline	
n	78
MW (SD)	30,21 (7,48)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	31,88 (8,21)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	1,67 (1,51)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	1,67 (0,17)
95%-KI des LS MW	(1,34; 2,00)
p-Wert	<0,0001
Körpergewicht z-Score	
Baseline	
n	78
MW (SD)	0,00 (0,89)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	-0,01 (0,95)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	-0,01 (0,95)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	-0,02 (0,03)
95%-KI des LS MW	(-0,07; 0,03)
p-Wert	0,4704
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.	

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie das Körpergewicht oder des Körpergewichts z-Score zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabellen 3.2.1.5 und 3.2.1.6 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)	

Die Studie VX21-121-105 untersuchte die absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores zu Woche 24 (siehe Tabelle 4-208). Die Analyse mit dem MMRM ergab einen LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des Körpergewichts zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline von 1,67 kg ([95%-KI] = [1,34; 2,00]; p <0,0001) und zeigte somit eine statistisch signifikante Zunahme des Körpergewichts nach 24 Wochen.

Mit Blick auf den z-Score des Körpergewichts konnte nach 24 Wochen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ebenfalls ein Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Körpergewichts beobachtet werden. Der z-Score des Körpergewichts betrug zu Baseline durchschnittlich 0,00. Nach 24 Wochen lag der durchschnittliche z-Score des Körpergewichts bei -0,01. Die Analyse mittels MMRM ergab einen LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des z-Scores des Körpergewichts zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline von -0,02 ([95%-KI] = [-0,07; 0,03]; p = 0,4704) und zeigte keine statistisch signifikante Änderung.

Tabelle 4-209: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Köpergröße und des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Körpergröße in cm	
Baseline	
n	78
MW (SD)	132,96 (10,51)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	135,69 (10,71)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	2,73 (1,05)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	2,73 (0,12)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
95%-KI des LS MW	(2,50; 2,97)
p-Wert	<0,0001
Körpergröße z-Score	
Baseline	
n	78
MW (SD)	-0,03 (0,94)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	-0,02 (0,96)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	0,01 (0,17)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	0,01 (0,02)
95%-KI des LS MW	(-0,03; 0,05)
p-Wert	0,5430

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie die Körpergröße oder der Körpergröße z-Score zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabellen 3.2.1.7 und 3.2.1.8 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)

Die Studie VX21-121-105 untersuchte die absolute Veränderung der Köpergröße und des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 (siehe Tabelle 4-209). Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung der Körpergröße zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ergab einen LS-Mittelwert von 2,73 cm ([95%-KI] = [2,50; 2,97]; p <0,0001) und zeigte somit eine statistisch signifikante Zunahme der Körpergröße nach 24 Wochen.

Mit Blick auf den z-Score der Körpergröße konnte nach 24 Wochen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ebenfalls ein Erhalt einer für das Alter und Geschlecht normalen Körpergröße beobachtet werden. Der z-Score der Körpergröße betrug zu Baseline durchschnittlich -0,03. Nach 24 Wochen lag der durchschnittliche z-Score der Körpergröße bei -0,02. Die Analyse mittels MMRM ergab einen LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des z-Scores der Körpergröße zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline von 0,01 ([95%-KI] = [-0,03; 0,05]; p = 0,543) und zeigte keine statistisch signifikante Änderung.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand in der Studie VX21-121-105, dass die altersgerechte Entwicklung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI der Kinder unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ erfolgreich aufrechterhalten werden konnte. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen.

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-210: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
BMI in kg/m²		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	16,96 (2,15)	16,77 (2,14)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	17,12 (2,41)	17,02 (2,45)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	0,15 (0,63)	0,24 (0,77)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	0,15 (0,13)	0,24 (0,10)
95%-KI des LS MW	(-0,11; 0,42)	(0,04; 0,45)
p-Wert	0,2440	0,0226
BMI z-Score		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	0,08 (0,93)	0,07 (0,86)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	-0,01 (1,04)	0,04 (0,93)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
MW (SD)	-0,09 (0,32)	-0,03 (0,31)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	-0,09 (0,06)	-0,03 (0,04)
95%-KI des LS MW	(-0,22; 0,05)	(-0,12; 0,05)
p-Wert	0,1882	0,4250

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie der BMI-Wert oder BMI z-Score zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.2, Tabelle 1.2.1.3, Tabelle 2.2.1.2 und Tabelle 2.2.1.3 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-210 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung des BMI und des BMI z-Scores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline.

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ergab mit einem LS-Mittelwert von 0,15 kg/m² ([95%-KI] = [-0,11; 0,42]; p = 0,2440) keine statistisch signifikante Änderung des BMI in der F/MF-Mutationsgruppe. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe lag der LS-Mittelwert bei 0,24 kg/m² ([95%-KI] = [0,04; 0,45]; p = 0,0226) und zeigte somit eine statistisch signifikante Änderung des BMI nach 24 Wochen.

Mit Blick auf den z-Score des BMI konnte nach 24 Wochen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ein Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Wachstumsstatus beobachtet werden. Der BMI z-Score zu Baseline betrug durchschnittlich 0,08 in der F/MF-Mutationsgruppe und 0,07 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe und lag nach 24 Wochen Behandlung bei -0,01 in der F/MF-Mutationsgruppe und bei 0,04 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe. Die Analyse mittels MMRM ergab einen LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline von durchschnittlich -0,09 ([95%-KI] = [-0,22; 0,05], p = 0,1882) in der F/MF-Mutationsgruppe und von durchschnittlich -0,03 ([95%-KI] = [-0,12; 0,05], p = 0,4250) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe und zeigte keine statistisch signifikante Änderung.

Tabelle 4-211: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Körpergewicht in kg		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	30,73 (5,58)	29,98 (8,23)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	32,34 (6,19)	31,68 (9,01)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	1,61 (1,30)	1,70 (1,61)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	1,61 (0,27)	1,70 (0,21)
95%-KI des LS MW	(1,05; 2,17)	(1,28; 2,12)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Körpergewicht z-Score		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	0,00 (0,87)	0,01 (0,91)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	-0,04 (0,96)	0,00 (0,96)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	-0,04 (0,22)	-0,01 (0,23)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	-0,04 (0,04)	-0,01 (0,03)
95%-KI des LS MW	(-0,13; 0,06)	(-0,07; 0,05)
p-Wert	0,4348	0,7305

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie das Körpergewicht oder des Körpergewichts z-Score zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.5, Tabelle 1.2.1.6, Tabelle 2.2.1.5 und Tabelle 2.2.1.6 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-211 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline.

Die MMRM-Analyse ergab einen LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des Körpergewichts zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline von 1,61 kg ([95%-KI] = [1,05; 2,17]; p <0,0001) in der schwer betroffenen F/MF-Mutationsgruppe und einen LS-Mittelwert von 1,70 kg ([95%-KI] = [1,28; 2,12]; p <0,0001) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe und zeigte somit eine statistisch signifikante Zunahme des Körpergewichts nach 24 Wochen in beiden Mutationsgruppen.

Mit Blick auf den z-Score des Körpergewichts konnte nach 24 Wochen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ebenfalls ein Erhalt eines für das Alter und Geschlecht normalen Körpergewichts beobachtet werden. Der z-Score des Körpergewichts betrug zu Baseline durchschnittlich 0,00 in der F/MF-Mutationsgruppe und 0,01 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe. Nach 24 Wochen lag der durchschnittliche z-Score des Körpergewichts bei -0,04 in der F/MF-Mutationsgruppe und bei 0,00 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe. Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung des z-Scores des Körpergewichts zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ergab einen LS-Mittelwert von -0,04 ([95%-KI] = [-0,13; 0,06]; p = 0,4348) in der F/MF-Mutationsgruppe und einen LS-Mittelwert von -0,01 ([95%-KI] = [-0,07; 0,05]; p = 0,7305) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe und zeigte somit in beiden Mutationsgruppen keine statistisch signifikante Änderung.

Tabelle 4-212: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Körpergröße in cm		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	134,30 (9,31)	132,36 (11,03)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	137,13 (9,47)	135,05 (11,24)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	2,83 (0,99)	2,69 (1,08)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	2,83 (0,20)	2,69 (0,15)
95%-KI des LS MW	(2,41; 3,25)	(2,40; 2,98)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Körpergröße z-Score		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	-0,07 (0,93)	-0,01 (0,96)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	-0,04 (0,94)	-0,01 (0,98)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	0,03 (0,15)	0,00 (0,18)
Absolute Veränderung zu Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	0,03 (0,03)	0,00 (0,02)
95%-KI des LS MW	(-0,03; 0,09)	(-0,05; 0,05)
p-Wert	0,2782	0,9226

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie die Körpergröße oder der Körpergröße z-Score zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.7, Tabelle 1.2.1.8, Tabelle 2.2.1.7 und Tabelle 2.2.1.8 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-212 zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline.

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung der Körpergröße zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ergab einen LS-Mittelwert von 2,83 cm ([95%-KI] = [2,41; 3,25]; p <0,0001) in der F/MF-Mutationsgruppe und einen LS-Mittelwert von 2,69 cm ([95%-KI] = [2,40; 2,98]; p <0,0001) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe und zeigte somit in beiden Mutationsgruppen eine statistisch signifikante Zunahme der Körpergröße nach 24 Wochen.

Mit Blick auf den z-Score der Körpergröße konnte nach 24 Wochen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ebenfalls ein Erhalt einer für das Alter und Geschlecht normalen Körpergröße beobachtet werden. Der z-Score der Körpergröße betrug zu Baseline durchschnittlich -0,07 in der F/MF-Mutationsgruppe und -0,01 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe. Nach 24 Wochen lag der durchschnittliche z-Score der Körpergröße bei -0,04 in der F/MF-Mutationsgruppe und bei -0,01 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe. Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung des z-Scores der Körpergröße zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline ergab einen LS-Mittelwert von 0,03 ([95%-KI] = [-0,03; 0,09]; p = 0,2782) in der F/MF-Mutationsgruppe und einen LS-Mittelwert von 0,00 ([95%-KI] = [-0,05; 0,05]; p = 0,9226) und zeigte somit in beiden Mutationsgruppen keine statistisch signifikante Änderung.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand in der Studie VX21-121-105, dass die altersgerechte Entwicklung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI der Kinder auch bei separater Betrachtung der beiden Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in beiden Mutationsgruppen erfolgreich aufrechterhalten werden konnte. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Tabelle 4-213: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75
BMI in kg/m²	
Baseline der Hauptstudie	
n	75
MW (SD)	16,80 (2,02)
Verlängerungsstudie VX20-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	68
MW (SD)	18,18 (2,80)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
MW (SD)	1,34 (1,55)
BMI z-Score	
Baseline der Hauptstudie	
n	75
MW (SD)	0,07 (0,86)
Verlängerungsstudie VX20-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	68
MW (SD)	0,02 (1,04)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
MW (SD)	-0,06 (0,53)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.5.1c1a und 14.2.5.3c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In der Tabelle 4-213 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI und des BMI z-Scores zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug der mittlere BMI der Studienteilnehmenden 16,80 kg/m² (SD = 2,02). In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) lag der mittlere BMI zu Woche 96 bei 18,18 kg/m² (SD = 2,80). Die absolute Veränderung des BMI zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich 1,34 kg/m² (SD = 1,55). Der mittlere BMI z-Score der Studienteilnehmenden betrug zu Baseline der Hauptstudie 0,07 (SD = 0,86). In der Verlängerungsstudie lag der mittlere BMI z-Score zu Woche 96 bei 0,02 (SD = 1,04). Die absolute Veränderung des BMI z-Score zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich −0,06 (SD = 0,53).

Tabelle 4-214: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
BMI in kg/m²	
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	78
MW (SD)	16,83 (2,13)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
LS MW (SE)	1,36 (0,18)
95%-KI des LS MW	(1,00; 1,72)
BMI z-Score	
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline	
n	78
MW (SD)	0,07 (0,87)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
LS MW (SE)	-0,05 (0,06)
95%-KI des LS MW	(-0,17; 0,07)
Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des	

Verlängerungsstudie VX22-121-106	D-IVA/TEZ/VNZ
Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1). Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie den jeweiligen Wachstumsparameter zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.5.2c1a und 14.2.5.4c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).	

In der Tabelle 4-214 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung des BMI und des BMI z-Scores zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug der mittlere BMI der Studienteilnehmenden 16,83 (SD = 2,13). Die MMRM-Analyse zeigte zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) eine absolute Veränderung des BMI mit einem LS-Mittelwert von 1,36 ([95%-KI] = [1,00; 1,72]). Der mittlere BMI z-Score lag zu Baseline der Hauptstudie bei 0,07 (SD = 0,87) und spiegelte somit bereits altersgerechte Wachstumsparameter und einen altersgerechten Ernährungszustand wider. Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des BMI z-Scores mit einem LS-Mittelwert von −0,05 ([95%-KI] = [−0,17; 0,07]). Damit blieb der BMI z-Score unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ langfristig stabil auf dem beobachteten Niveau gesunder Gleichaltriger.

Tabelle 4-215: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75
Körpergewicht in kg	
Baseline der Hauptstudie	
n	75
MW (SD)	30,08 (7,01)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	68
MW (SD)	40,02 (10,12)

Verlängerungsstudie VX22-121-106	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
MW (SD)	9,62 (4,41)
Körpergewicht z-Score	
Baseline der Hauptstudie	
n	75
MW (SD)	-0,01 (0,88)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	68
MW (SD)	0,04 (1,07)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
MW (SD)	0,01 (0,43)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.6.1c1a und 14.2.6.3c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In der Tabelle 4-215 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug das mittlere Körpergewicht der Studienteilnehmenden 30,08 kg (SD = 7,01). In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) lag das mittlere Körpergewicht zu Woche 96 bei 40,02 kg (SD = 10,12). Die absolute Veränderung des Körpergewichts zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich 9,62 kg (SD = 4,41). Der mittlere z-Score des Körpergewichts betrug zu Baseline der Hauptstudie −0,01 (SD = 0,88). Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) lag der mittlere z-Score des Körpergewichts bei 0,04 (SD = 1,07). Die absolute Veränderung des z-Scores des Körpergewichts zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich 0,01 (SD = 0,43).

Tabelle 4-216: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
Körpergewicht in kg	
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	78
MW (SD)	30,21 (7,48)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
LS MW (SE)	9,63 (0,49)
95%-KI des LS MW	(8,65; 10,60)
Körpergewicht z-Score	
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	78
MW (SD)	0,00 (0,89)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
LS MW (SE)	0,02 (0,05)
95%-KI des LS MW	(-0,08; 0,12)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie den jeweiligen Wachstumsparameter zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Verlängerungsstudie VX22-121-106	D-IVA/TEZ/VNZ
Quelle: Tabelle 14.2.6.2c1a und 14.2.6.4c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).	

In der Tabelle 4-216 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung des Körpergewichts und des Körpergewichts z-Scores zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug das mittlere Körpergewicht 30,21 kg (SD = 7,48). Die MMRM-Analyse zeigte zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 eine absolute Veränderung des Körpergewichts mit einem LS-Mittelwert von 9,63 kg ([95%-KI] = [8,65; 10,60]). Der mittlere z-Score des Körpergewichts lag zu Baseline der Hauptstudie bei 0,00 (SD = 0,89), sodass das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten bereits zu Studienbeginn dem gesunder Gleichaltriger entsprach. Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des z-Scores des Körpergewichts mit einem LS-Mittelwert von 0,02 ([95%-KI] = [−0,08; 0,12]). Damit blieb der z-Score des Körpergewichts unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ auch langfristig auf dem Niveau von gesunden gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen.

Tabelle 4-217: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75
Körpergröße in cm	
Baseline der Hauptstudie	
n	75
MW (SD)	132,9 (10,4)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	68
MW (SD)	147,2 (11,3)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
MW (SD)	13,8 (3,5)
Körpergröße z-Score	
Baseline der Hauptstudie	
n	75
MW (SD)	-0,05 (0,95)

Verlängerungsstudie VX22-121-106	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	68
MW (SD)	0,09 (0,97)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
MW (SD)	0,07 (0,44)
Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.7.1c1a und 14.2.7.3c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).	

In der Tabelle 4-217 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Körpergröße (in cm) und des Körpergröße z-Scores zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug die mittlere Körpergröße der Studienteilnehmenden 132,9 cm (SD = 10,4). In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 lag die mittlere Körpergröße zu Woche 96 bei 147,2 cm (SD = 11,3). Die absolute Veränderung der Körpergröße zwischen der Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich 13,8 cm (SD = 3,5).

Der mittlere z-Score der Körpergröße betrug zu Baseline der Hauptstudie −0,05 (SD = 0,95), was einer altersgerechten Körpergröße entspricht. Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) lag der mittlere z-Score der Körpergröße bei 0,09 (SD = 0,97). Die absolute Veränderung des z-Scores der Körpergröße zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich 0,07 (SD = 0,44). Damit blieb die Körpergröße unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ langfristig im altersgerechten Bereich.

Tabelle 4-218: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Körpergröße und des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
Körpergröße in cm	
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	78
MW (SD)	133,0 (10,5)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
LS MW (SE)	13,8 (0,4)
95%-KI des LS MW	(13,0; 14,6)
Körpergröße z-Score	
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	78
MW (SD)	-0,03 (0,94)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)	
N	75
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	68
LS MW (SE)	0,08 (0,05)
95%-KI des LS MW	(-0,02; 0,19)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie den jeweiligen Wachstumsparameter zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.7.2c1a und 14.2.7.4c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In Tabelle 4-218 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Körpergröße (in cm) und des Körpergröße z-Scores zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Zu Baseline der Hauptstudie betrug die mittlere Körpergröße der Studienteilnehmenden 133,0 cm (SD = 10,5). Die MMRM-Analyse zeigte zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 eine absolute Zunahme der Körpergröße mit einem LS-Mittelwert von 13,8 cm ([95 %-KI] = [13,0; 14,6]). Der mittlere z-Score der Körpergröße lag zu Baseline der Hauptstudie bei −0,03 (SD = 0,94). Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung des z-Scores der Körpergröße mit einem LS-Mittelwert von 0,08 ([95%-KI] = [−0,02; 0,19]).

Die Patientinnen und Patienten wiesen infolge der effektiven Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie bereits zu Baseline adäquate altersgerechte Wachstumsparameter sowie einen angemessenen Ernährungszustand auf. Sowohl über die 24-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) als auch über die 96-wöchige Behandlung in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) konnte die altersgerechte Entwicklung von Körpergewicht, Körpergröße und BMI erfolgreich aufrechterhalten werden. Damit blieben die Wachstumsparameter und der Ernährungszustand unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ stabil auf dem Niveau von gesunden gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen.

4.3.2.3.3.7 Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-219: Operationalisierung von Morbidität: Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 erhoben und operationalisiert. In Teil A der Verlängerungsstudie sollten die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 8 (± 5 Tage), Woche 16 (± 5 Tage), Woche 24 (± 5 Tage), Woche 48 (± 5 Tage) und Woche 96 (± 5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in ihrer Muttersprache ausfüllen, falls validierte Übersetzungen verfügbar waren. Lag keine validierte Übersetzung in der Muttersprache vor, wurde der Fragebogen nicht ausgefüllt. Der

Studie	Operationalisierung

CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.

Die Version und das Format des CFQ-R basieren auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten:

- CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren
- CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren
- CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger sind).

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite.

Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet.

Anhand der CFQ-R-Fragebögen wurden insgesamt bis zu 13 Domänen abgefragt: Zehn Domänen zur Lebensqualität (Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten) und drei Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, Gastrointestinale Symptome).

Die Anzahl der Domänen und Items variiert entsprechend der Konzeption des Instruments. So umfasst der CFQ-R für Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahren) sowie für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern, die jünger als 13 Jahre sind alle 3 Domänen zur Symptomatik, während die Fragebogenversion für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren nur 2 Domänen zur Symptomatik enthält, da die Domäne Gewichtsprobleme nicht enthalten ist.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Anzahl an ausgewerteten Items pro Domäne und pro Fragebogenversion dar.

Domäne	Jugendliche/ Erwachsene ab 14 Jahren	Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren	Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern
Atmungssystem	6	4	6
Gewichtsprobleme	1	NA	1
Gastrointestinale Symptome	3	1	3

Die spezifischen Fragen zu den Domänen wurden auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, sodass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar war. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.

Studie	Operationalisierung
	In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl in den drei Domänen zur Symptomatik jeweils in der gepoolten Patienten-Version dargestellt: • Atmungssystem • Gewichtsprobleme • Gastrointestinale Symptome Für alle Domänen zur Symptomatik werden die absoluten Werte zu Baseline der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie basierend auf dem OL-FAS (Teil A) deskriptiv dargestellt. Die Baseline der Hauptstudie wurde definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline der Hauptstudie wurde zusätzlich mittels der MMRM-Methode durchgeführt. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse nur für die Domäne Atmungssystem dargestellt, während die Ergebnisse der anderen Domänen zur Symptomatik in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten sind. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien (Baseline der Hauptstudien bis Woche 52 der Hauptstudien) wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien angewendet und basierte auf dem FAS der Hauptstudien. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Woche 52 der Hauptstudien (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie) basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R der Patientinnen und Patienten mit non-(F/MF)-Genotyp (aus der Hauptstudie VX20-121-103) wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Sowohl für die MMRM-Analyse als auch für die deskriptive Darstellung sind die folgenden vier Behandlungsgruppen dargestellt: • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-102 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-103 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudien für die Domänen zur Symptomatik grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten.

Studie	Operationalisierung
VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 wurde der Endpunkt entsprechend der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 erhoben und operationalisiert. Die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 (± 5 Tage), Woche 8 (± 5 Tage), Woche 12 (± 5 Tage), Woche 16 (± 5 Tage) und Woche 24 (± 5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite ausfüllen. Die Auswertung des CFQ-R erfolgte auf Basis der jeweils altersgerechten Fragebogenversionen. In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurden zwei verschiedene Versionen des CFQ-R verwendet: • CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren • CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (6 bis 11 Jahre) sind im Folgenden mit „Kinder-Version“ gekennzeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer sind im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur Symptomatik des CFQ-R für die Studie VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1 dargestellt: • Atmungssystem (Kinder-Version und Eltern-Version) • Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) • Gewichtsprobleme (nur Eltern-Version) Für die drei Domänen zur Symptomatik des CFQ-R wurde die absolute Veränderung bis Woche 24 gegenüber Baseline dargestellt. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode mit Visite und dem Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte im Modell sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline als kontinuierliche Kovariable. Für die Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 24 in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung bis Woche 24 wurde anhand des LS-Schätzers aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Ergänzend wurden die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 24 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die Baseline wurde definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline für die Domänen zur Symptomatik grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (FAS) vs. non-(F/MF) (FAS) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (FAS). Lediglich der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) wurde als fester Effekt aus dem MMRM-Modell entfernt. Die Analysen beruhen jeweils auf dem FAS (Teil B, Kohorte 1).
VX22-121-106	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) operationalisiert.

Studie	Operationalisierung
(Teil A, Kohorte 1)	In Teil A, Kohorte 1, der Verlängerungsstudie sollten die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, zu Woche 24 (± 5 Tage), Woche 48 (± 5 Tage), Woche 72 (± 5 Tage) und Woche 96 (± 5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite ausfüllen. In der Verlängerungstudie VX21-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurden vier verschiedene Versionen des CFQ-R verwendet: • CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren • CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren • CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren (angewendet bei nur einer Patientin bzw. einem Patienten dieser Kohorte) • CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (6 bis 11 Jahre), Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „Kinder-Version“ gekennzeichnet. Für alle Domänen zur Symptomatik werden die absoluten Werte zu Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie basierend auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) deskriptiv dargestellt. Als Baseline der Hauptstudie wurde der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 der Hauptstudie definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline der Hauptstudie wurde zusätzlich mittels der MMRM-Methode durchgeführt. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse nur für die Domäne Atmungssystem (nur Kinder-Version) dargestellt, während die Ergebnisse der anderen Domänen zur Symptomatik in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten sind. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt und basierte auf dem Efficacy Analysis Set (Teil B, Kohorte 1) der Hauptstudie. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline für die Domänen zur Symptomatik grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur

Studie	Operationalisierung
	absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden. Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Morbidität des CFQ-R für die Studie VX21-121-105 sind in Tabelle 4-220 und Tabelle 4-221 dargestellt.

Tabelle 4-220: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	N	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 24 n (%)	Bis Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 24 n (%)
Atmungssystem						
D-IVA/TEZ/VNZ	78	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)
Gastrointestinale Symptome						
D-IVA/TEZ/VNZ	78	74 (94,87)	78 (100,00)	74 (94,87)	78 (100,00)	74 (94,87)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 24 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 24", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16 und 24 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 24“ oder „absolute Veränderung bis Woche 24“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 24) nicht fehlen.

Studie VX21-121-105	N	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 24 n (%)	Bis Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 24 n (%)
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.10.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)						

Tabelle 4-221: Rücklaufquote für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	N	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 24 n (%)	Bis Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 24 n (%)
Atmungssystem						
D-IVA/TEZ/VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Gastrointestinale Symptome						
D-IVA/TEZ/VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Gewichtsprobleme						
D-IVA/TEZ/VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 24 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N). Für "bis Woche 24", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16 und 24 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt. Für „absolute Veränderung zu Woche 24“ oder „absolute Veränderung bis Woche 24“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 24) nicht fehlen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.10.2.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)						

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-104 (Teil A)

Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-222: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv; gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Atmungssystem				
Baseline der Hauptstudie				
n	166	164	243	235
MW (SD)	82,8 (15,3)	85,7 (14,9)	85,5 (13,5)	85,8 (13,6)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	149	226	212
MW (SD)	82,8 (18,6)	85,2 (16,2)	87,2 (15,2)	87,7 (17,2)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	147	149	222	209
MW (SD)	0,1 (17,9)	-0,2 (16,3)	1,5 (16,4)	1,7 (14,8)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite.

Für die Domäne Atmungssystem kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.6.1.1a und 14.2.6.1.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt.

Die mittlere Punktzahl der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 82,8 Punkte (SD = 15,3) bei den Studienteilnehmenden, die

in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 85,7 Punkte (SD = 14,9) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag die mittlere Punktzahl bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei 82,8 Punkten (SD = 18,6). Bei den Studienteilnehmenden, die sowohl in der Hauptstudie VX20-121-102 als auch in der Verlängerungsstudie durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren, betrug die mittlere Punktzahl zu Woche 96 85,2 Punkte (SD = 16,2). Die absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 0,1 Punkte (SD = 17,9) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ −0,2 Punkte (SD = 16,3).

Die mittlere Punktzahl der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug 85,5 Punkte (SD = 13,5) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 85,8 Punkte (SD = 13,6) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie lag die mittlere Punktzahl bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bei 87,2 Punkten (SD = 15,2). Bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ betrug die mittlere Punktzahl zu Woche 96 87,7 Punkte (SD = 17,2). Die absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug bei den von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellten Studienteilnehmenden durchschnittlich 1,5 Punkte (SD = 16,4) und bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ 1,7 Punkte (SD = 14,8).

Tabelle 4-223: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM; gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
Atmungssystem				
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie				
N	202	196	289	284
Baseline der Hauptstudie				
n	197	192	282	280

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
MW (SD)	82,9 (15,7)	85,8 (14,7)	85,6 (13,2)	85,7 (13,2)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 52				
n	186	177	262	254
LS MW (SE)	-1,4 (1,1)	1,3 (1,1)	-0,7 (1,0)	1,4 (1,0)
95%-KI des LS MW	(-3,5; 0,8)	(-0,9; 3,5)	(-2,6; 1,2)	(-0,5; 3,3)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)				
N	170	166	248	238
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	145	148	213	204
LS MW (SE)	-0,6 (1,4)	-0,5 (1,4)	1,3 (1,1)	1,4 (1,1)
95%-KI des LS MW	(-3,4; 2,2)	(-3,3; 2,3)	(-0,8; 3,4)	(-0,8; 3,5)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.

Für die Domäne Atmungssystem kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.6.2.1a und 14.2.6.2.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-223 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) zu Woche 52 der Hauptstudien sowie zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Der Mittelwert der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 82,9 Punkte (SD = 15,7) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 85,8 Punkte (SD = 14,7) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-102 zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R mit einem LS-Mittelwert von −1,4 Punkten ([95%-KI] = [−3,5; 0,8]) unter IVA/TEZ/ELX und von 1,3 Punkten ([95%-KI] = [−0,9; 3,5]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie −0,6 Punkte ([95%-KI] = [−3,4; 2,2]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, und −0,5 Punkte ([95%-KI] = [−3,3; 2,3]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Der Mittelwert der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug 85,6 Punkte (SD = 13,2) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 85,7 Punkte (SD = 13,2) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-103 zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R mit einem LS-Mittelwert von −0,7 Punkten ([95%-KI] = [−2,6; 1,2]) unter IVA/TEZ/ELX und von 1,4 Punkten ([95%-KI] = [−0,5; 3,3]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. Zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie betrug die absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie 1,3 Punkte ([95%-KI] = [−0,8; 3,4]) bei den Studienteilnehmenden, die zuvor IVA/TEZ/ELX erhalten hatten und zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, und 1,4 Punkte ([95%-KI] = [−0,8; 3,5]) bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Atmungssystem (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 14.2.6.2.1a und 14.2.6.2.2a).

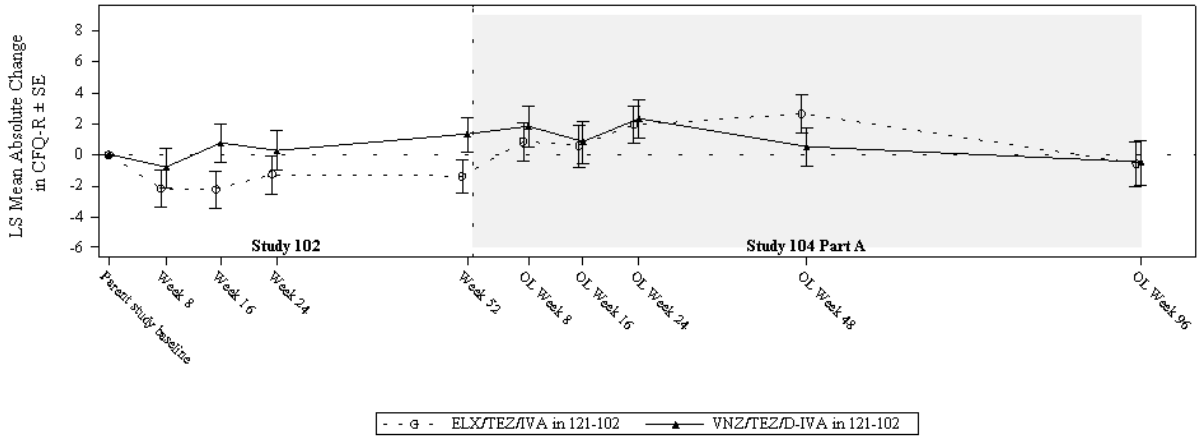


Abbildung 4-73: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

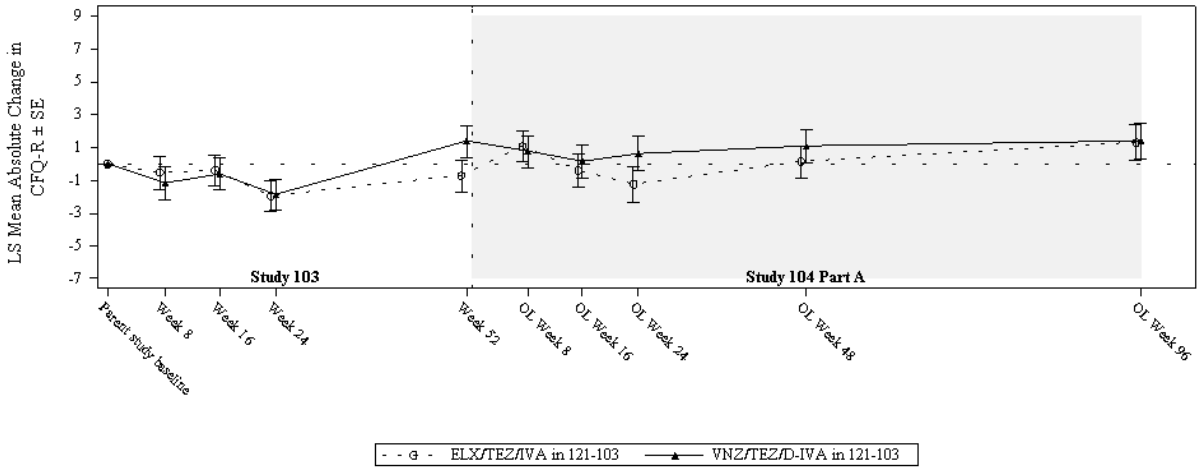


Abbildung 4-74: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline bereits nah am Maximalwert der Domäne Atmungssystem von 100 Punkten, was eine geringe Symptomatik bereits zu Studienbeginn anzeigt. Diese hohe Punktzahl in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R blieb unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ langfristig stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau.

Tabelle 4-224: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen Gewichtsprobleme und Gastrointestinale Symptome (deskriptiv; gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Gewichtsprobleme				
Baseline der Hauptstudie				
n	159	160	228	223
MW (SD)	84,5 (27,2)	82,7 (28,2)	88,6 (24,2)	83,6 (27,7)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	149	226	212
MW (SD)	86,4 (27,3)	86,1 (25,7)	85,0 (28,1)	87,6 (24,9)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	140	145	209	198
MW (SD)	2,9 (26,4)	4,1 (23,9)	-2,9 (24,5)	2,7 (22,1)
Gastrointestinale Symptome				
Baseline der Hauptstudie				
n	166	163	243	235
MW (SD)	81,4 (19,0)	85,0 (15,7)	80,9 (17,2)	81,8 (18,4)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	149	225	212
MW (SD)	81,3 (19,7)	84,0 (18,3)	80,0 (19,2)	80,8 (18,9)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	147	148	221	209
MW (SD)	-1,1 (18,4)	0,0 (15,7)	-1,1 (17,7)	-0,8 (17,8)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Die Domäne Gewichtsprobleme ist dabei nicht in der Version für Kinder im Alter von 12-13 Jahren enthalten und wurde daher nicht von allen Patientinnen und Patienten zu Baseline der Hauptstudie ausgefüllt.

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Mit steigendem Alter wechselten jedoch immer mehr Patienten auf die Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und füllten damit auch die Frage zur Domäne Gewichtsprobleme aus. Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.2.6.3.1a und 14.2.6.3.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).				

In der Tabelle 4-224 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) für die beiden Domänen zur Symptomatik Gewichtsprobleme und Gastrointestinale Symptome zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie waren die mittleren Punktzahlen im CFQ-R zu Baseline der Hauptstudien mit 82,7 bis 88,6 Punkten für Gewichtsprobleme bzw. 80,9 bis 85,0 Punkten für gastrointestinale Symptome bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne von 100 Punkten, was eine geringe Ausprägung von Gewichtsproblemen und gastrointestinaler Symptome bereits zu Studienbeginn anzeigt und somit limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ konnte dieses hohe Ausgangsniveau über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg stabil aufrechterhalten werden. Entsprechend betrugen die mittleren Punktzahlen in den Domänen zur Symptomatik Gewichtsprobleme und Gastrointestinale Symptome auch zu Woche 96 der Verlängerungsstudie durchgehend mindestens 80 Punkte.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.1 und 1.2) für die Domänen Gewichtsprobleme und Gastrointestinale Symptome.

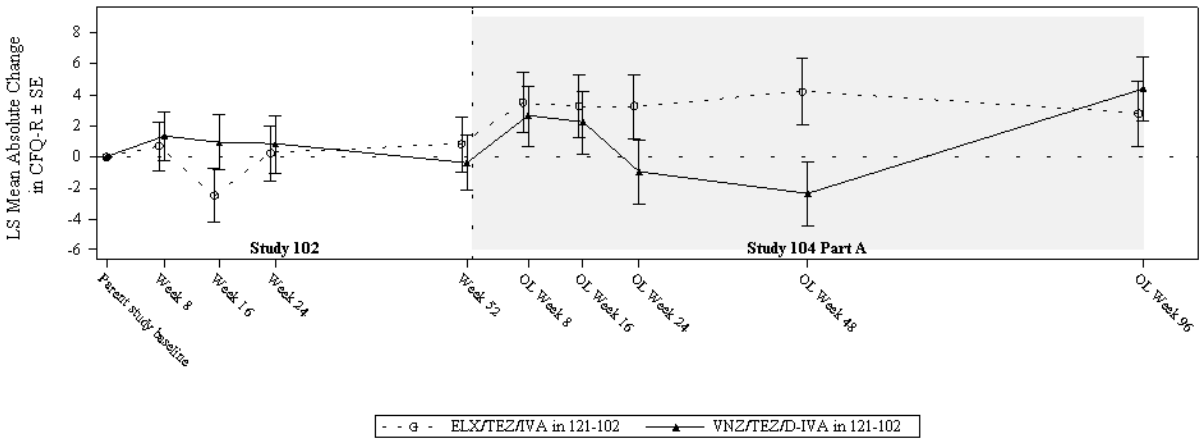


Abbildung 4-75: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

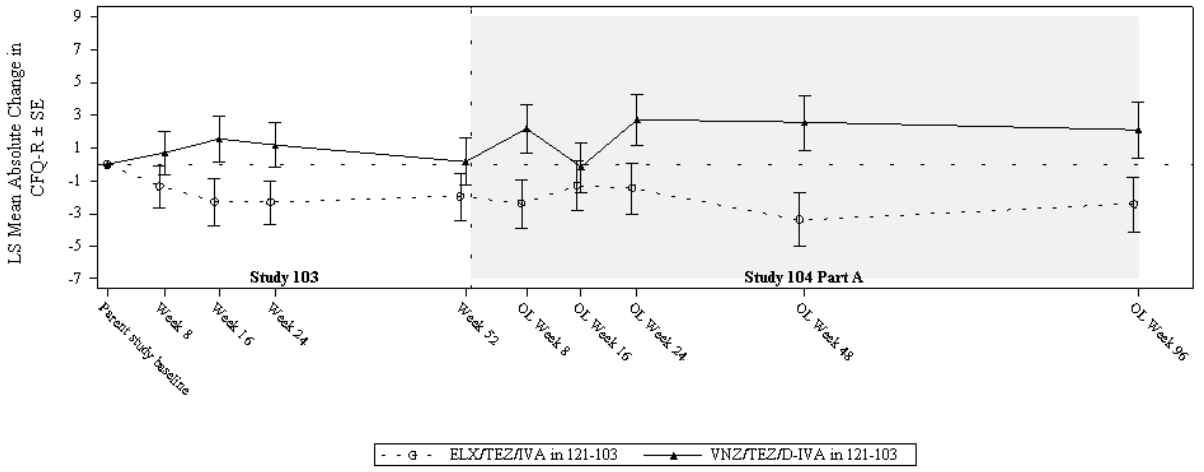


Abbildung 4-76: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

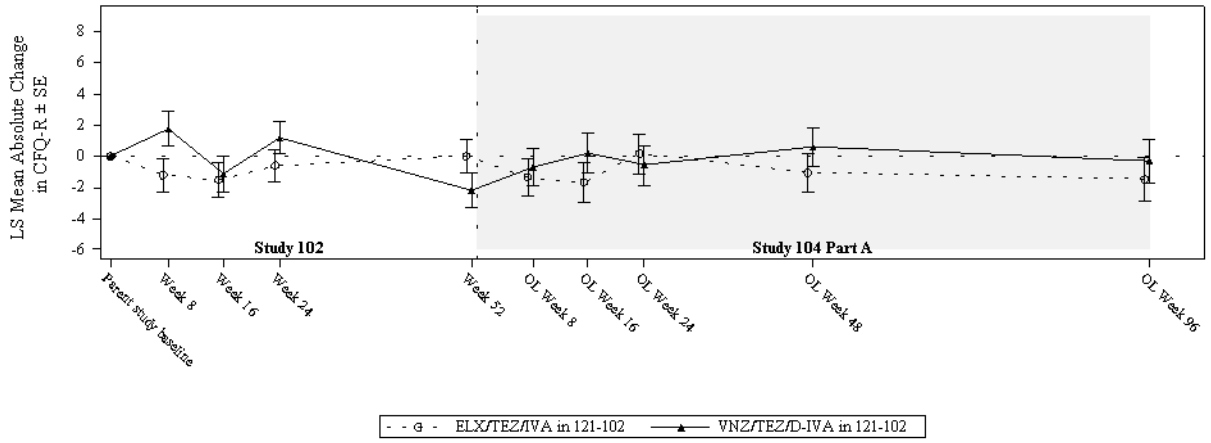


Abbildung 4-77: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

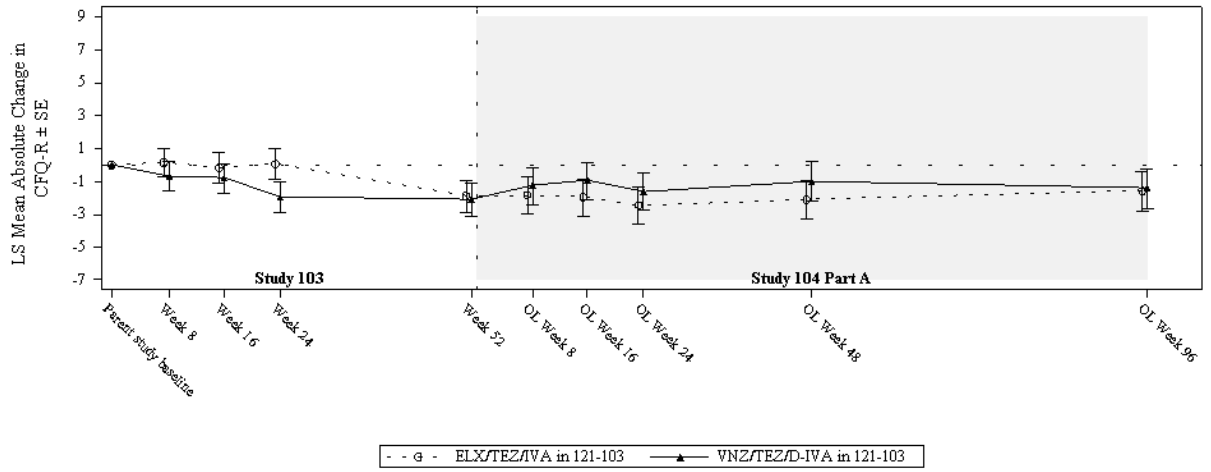


Abbildung 4-78: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-225: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline (Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78	N = 78
Atmungssystem		
Baseline		
n	75	78
MW (SD)	84,78 (16,12)	87,39 (15,81)
Woche 24		
n	78	78
MW (SD)	85,79 (15,61)	87,04 (16,08)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	75	78
MW (SD)	1,78 (18,70)	-0,36 (21,01)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	75	78
LS MW (SE)	3,94 (1,21)	1,80 (1,31)
95%-KI des LS MW	(1,53; 6,36)	(-0,81; 4,41)
p-Wert	0,0017	0,1732

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie die Punktzahl der CFQ-R Domäne Atmungssystem zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 3.2.1.10.1 und 3.2.1.10.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

In Tabelle 4-225 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R nach 24 Wochen gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt. Mit dem Fragebogen wurde die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der CF-Patientinnen und -Patienten anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (62, 63).

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline mit 84,78 Punkten (Kinder-Version) und 87,39 Punkten (Eltern-Version) bereits nah am Maximalwert der Domäne Atmungssystem von 100 Punkten, was eine geringe Symptomatik bereits zu Studienbeginn anzeigt.

Trotz des limitierten Raums für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zeigte sich in der MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline, mit einem LS-Mittelwert von 3,94 Punkten ([95%-KI] = [1,53; 6,36]; p = 0,0017) eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Atmungssystem in der Kinder-Version des CFQ-R.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Atmungssystem (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.1 und 3.2.1.10.2).

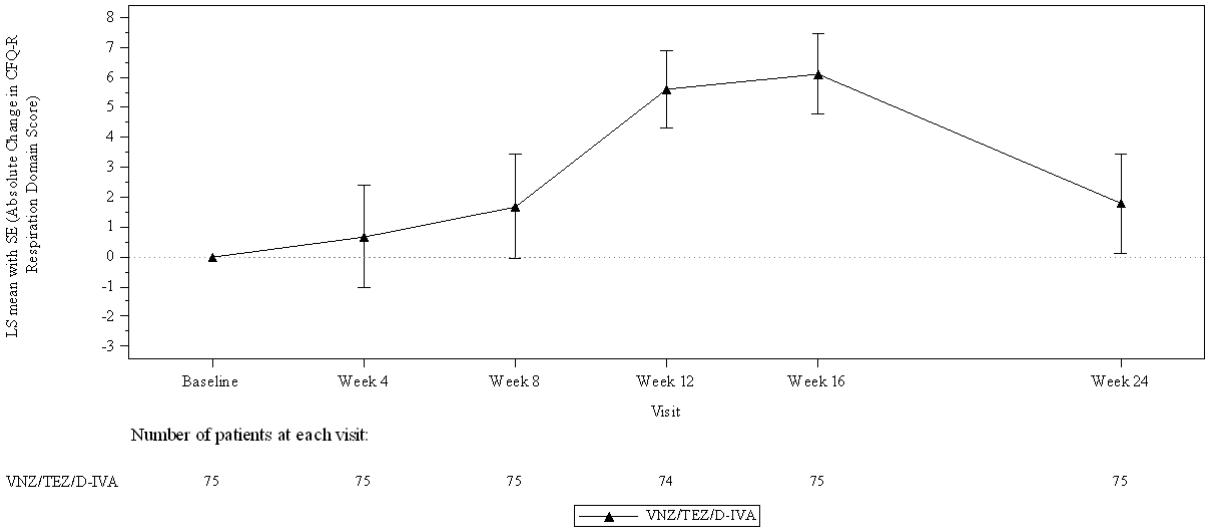


Abbildung 4-79: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

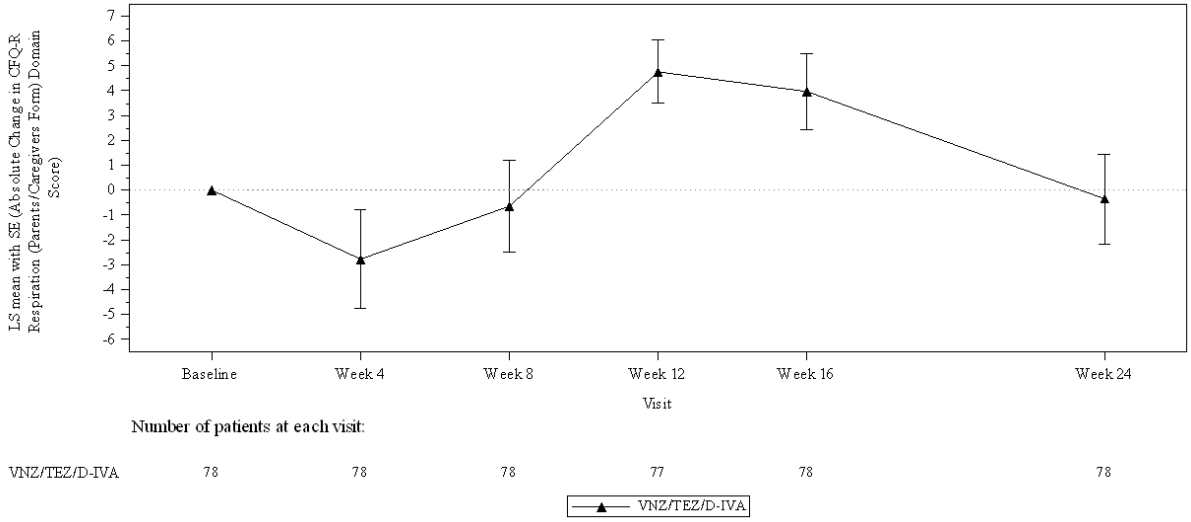


Abbildung 4-80: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-226: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**Kinder-Version**	**Eltern-Version**
	D-IVA/TEZ/VNZ	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78	N = 78
Gastrointestinale Symptome		
Baseline		
n	74	78
MW (SD)	79,73 (21,24)	82,19 (17,39)
Woche 24		
n	78	78
MW (SD)	84,62 (21,95)	81,48 (16,48)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	74	78
MW (SD)	4,95 (26,28)	-0,71 (16,35)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	74	78
LS MW (SE)	4,50 (2,05)	1,28 (1,25)

Studie VX21-121-105	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78	N = 78
95%-KI des LS MW	(0,41; 8,59)	(-1,21; 3,77)
p-Wert	0,0314	0,3085
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie die Punktzahl der CFQ-R Domäne Gastrointestinale Symptome zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.10.3 und 3.2.1.10.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-227: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Gewichtsprobleme	
Baseline	
n	78
MW (SD)	69,23 (35,54)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	74,36 (33,94)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	5,13 (27,95)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	5,13 (2,39)
95%-KI des LS MW	(0,37; 9,88)
p-Wert	0,0348
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie die Punktzahl der CFQ-R Domäne Gewichtsprobleme	

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.10.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

In Tabelle 4-226 und

Tabelle 4-227 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die beiden Domänen zur Symptomatik, Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) und Gewichtsprobleme (nur Eltern-Version), nach 24 Wochen gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R mit 79,73 Punkten (Kinder-Version) und 82,19 Punkten (Eltern-Version) bereits zu Baseline nah am Maximalwert von 100 Punkten, was eine geringe Symptomatik in dieser Domäne bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Dennoch ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 (Kinder-Version) mit einem LS-Mittelwert von 4,50 Punkten ([95%-KI] = [0,41; 8,59]; p = 0,0314) eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu Baseline.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.3 und 3.2.1.10.4).

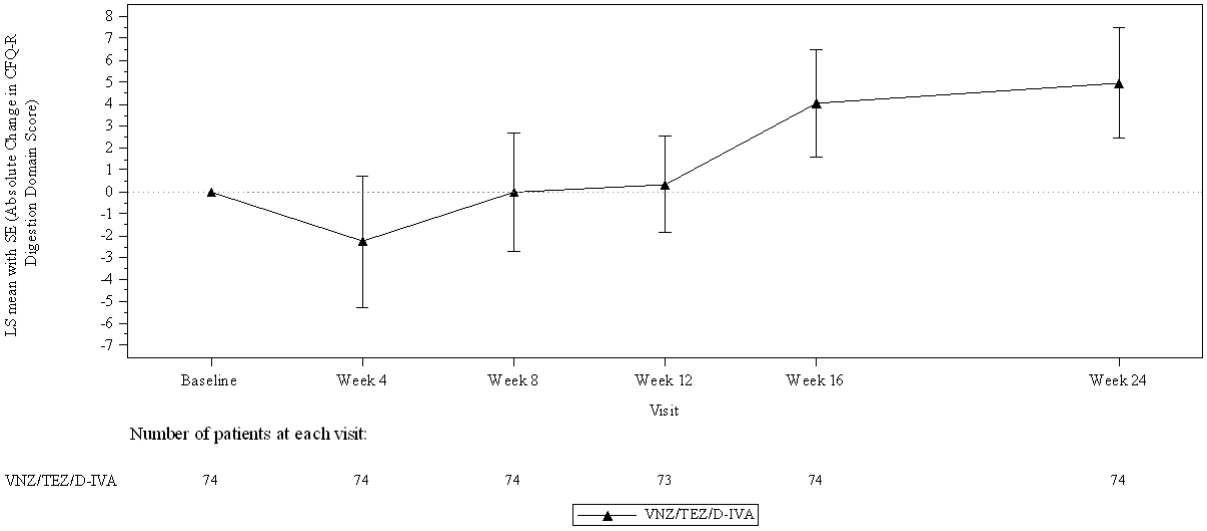


Abbildung 4-81: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

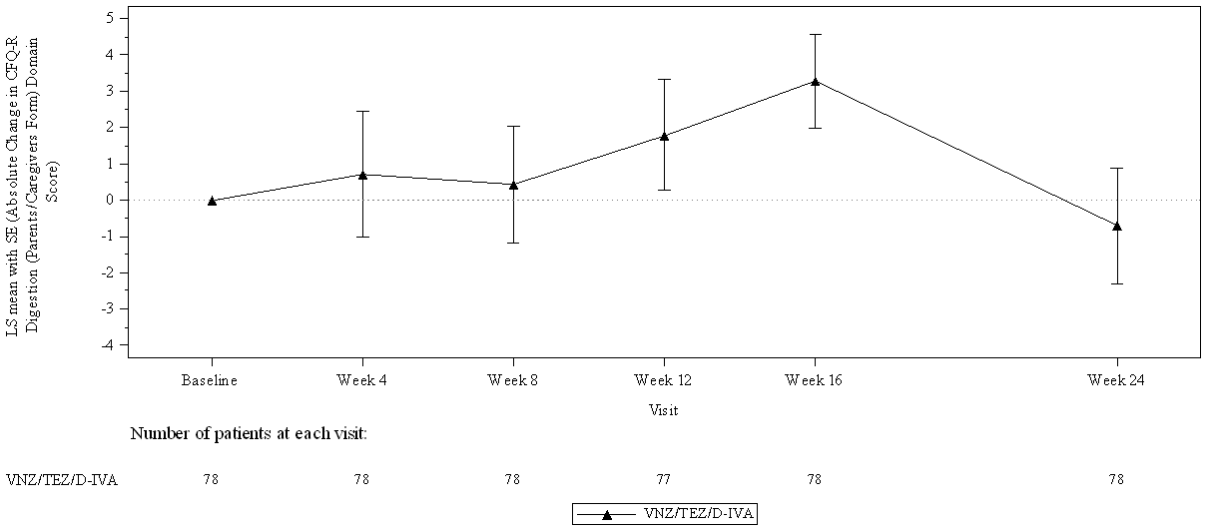


Abbildung 4-82: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Auch in der Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 mit einem LS-Mittelwert von 5,13 ([95%-KI] = [0,37; 9,88]; p = 0,0348) eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu Baseline.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.4).

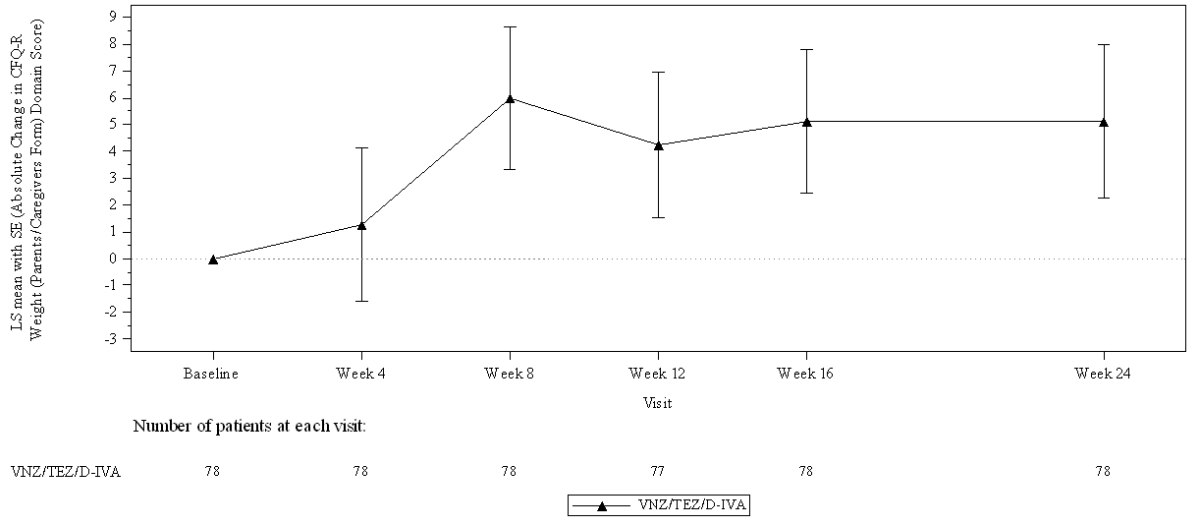


Abbildung 4-83: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Damit zeigte sich in allen drei Domänen der Morbidität des CFQ-R eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ, was ein beachtliches Ergebnis vor dem Hintergrund der hohen Baseline-Werte darstellt.

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-228: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	F/MF		non-(F/MF)	
	Kinder-Version	Eltern-Version	Kinder-Version	Eltern-Version
	N = 24		N = 54	
Atmungssystem				
Baseline				
n	23	24	52	54
MW (SD)	89,86 (7,93)	91,62 (9,40)	82,53 (18,25)	85,51 (17,70)
Woche 24				
n	24	24	54	54
MW (SD)	89,24 (10,56)	88,43 (13,50)	84,26 (17,26)	86,42 (17,19)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	23	24	52	54
MW (SD)	-0,72 (10,63)	-3,19 (15,75)	2,88 (21,32)	0,91 (22,98)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
n	23	24	52	54
LS MW (SE)	0,54 (1,46)	-1,46 (1,64)	5,45 (1,63)	3,25 (1,75)
95%-KI des LS MW	(-2,49; 3,57)	(-4,85; 1,93)	(2,18; 8,71)	(-0,25; 6,75)
p-Wert	0,7134	0,3824	0,0015	0,0682

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie die Punktzahl der CFQ-R Domäne Atmungssystem zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.10.1, Tabelle 1.2.1.10.2, Tabelle 2.2.1.10.1 und Tabelle 2.2.1.10.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-228 stellt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R nach 24 Wochen gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dar. Mit dem

Fragebogen wurde die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der CF-Patientinnen und Patienten anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (62, 63).

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline mit 89,86 Punkten (Kinder-Version) bzw. 91,62 Punkten (Eltern-Version) in der F/MF-Mutationsgruppe und mit 82,53 Punkten (Kinder-Version) bzw. 85,51 Punkten (Eltern-Version) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bereits nah am Maximalwert der Domäne Atmungssystem von 100 Punkten, was eine geringe Symptomatik bereits zu Studienbeginn anzeigt.

Trotz des limitierten Raums für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zeigte sich in der MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Atmungssystem in der Kinder-Version des CFQ-R, mit einem LS-Mittelwert von 5,45 Punkten ([95%-KI] = [2,18; 8,71]; p = 0,0015).

Tabelle 4-229: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**			
	F/MF		**non-(F/MF)**	
	Kinder-Version	**Eltern-Version**	**Kinder-Version**	**Eltern-Version**
	N = 24		N = 54	
Gastrointestinale Symptome				
Baseline				
n	23	24	51	54
MW (SD)	81,16 (19,66)	81,48 (17,54)	79,08 (22,07)	82,51 (17,48)
Woche 24				
n	24	24	54	54
MW (SD)	87,50 (19,19)	81,48 (20,11)	83,33 (23,12)	81,48 (14,80)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	23	24	51	54
MW (SD)	7,25 (28,35)	0,00 (15,01)	3,92 (25,51)	-1,03 (17,03)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
n	23	24	51	54
LS MW (SE)	6,52 (3,07)	1,85 (2,24)	3,59 (2,64)	1,03 (1,47)
95%-KI des LS MW	(0,07; 12,97)	(-2,79; 6,50)	(-1,72; 8,91)	(-1,92; 3,98)
p-Wert	0,0478	0,4179	0,1800	0,4872
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.				

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	F/MF		non-(F/MF)	
	Kinder-Version	Eltern-Version	Kinder-Version	Eltern-Version
	N = 24		N = 54	

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie die Punktzahl der CFQ-R Domäne Gastrointestinale Symptome zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.10.3, Tabelle 1.2.1.10.4, Tabelle 2.2.1.10.3 und Tabelle 2.2.1.10.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-230: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Gewichtsprobleme		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	63,89 (35,33)	71,60 (35,71)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	69,44 (40,43)	76,54 (30,80)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	5,56 (21,23)	4,94 (30,65)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	4,17 (4,40)	5,56 (2,76)
95%-KI des LS MW	(-4,95; 13,28)	(0,02; 11,09)
p-Wert	0,3535	0,0493

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie die Punktzahl der CFQ-R Domäne Gastrointestinale Symptome zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.2.1.10.4 und Tabelle 2.2.1.10.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-229 und Tabelle 4-230 stellen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die beiden Domänen zur Symptomatik, Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) und Gewichtsprobleme (nur Eltern-Version), nach 24 Wochen gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dar.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R mit 81,16 Punkten (Kinder-Version) bzw. 81,48 Punkten (Eltern-Version) in der F/MF-Mutationsgruppe und 79,08 Punkten (Kinder-Version) bzw. 82,51 Punkten (Eltern-Version) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bereits zu Baseline nah am Maximalwert von 100 Punkten, was eine geringe Symptomatik in dieser Domäne bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt.

Dennoch ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 in der F/MF-Mutationsgruppe (Kinder-Version), mit einem LS-Mittelwert von 6,52 Punkten ([95%-KI] = [0,07; 12,97]; p = 0,0478) eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu Baseline.

In der Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) lag die mittlere Punktzahl zu Baseline bei 63,89 Punkten in der F/MF-Mutationsgruppe und bei 71,60 Punkten in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe. Dabei ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl im Vergleich zu Baseline, mit einem LS-Mittelwert von 5,56 Punkten ([95%-KI] = [0,02; 11,09]; p = 0,0493).

Damit spiegeln die Sensitivitätsanalysen die Hauptanalyse wider und zeigten in allen drei Domänen der Morbidität des CFQ-R eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Diese signifikanten Verbesserungen im Vergleich zu Baseline konnten in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Kinder-Version) und Gewichtsprobleme (Eltern-Version) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe und in der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Kinder-Version) die F/MF-Mutationsgruppe gezeigt werden, was ein beachtliches Ergebnis vor dem Hintergrund der hohen Baseline-Werte darstellt.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-231: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv; Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**Kinder-Version**	**Eltern-Version**
	D-IVA/TEZ/VNZ	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75	N = 75
Atmungssystem		
Baseline der Hauptstudie		
n	72	75
MW (SD)	84,7 (16,4)	87,0 (16,0)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	66	65
MW (SD)	91,4 (11,4)	91,8 (15,0)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	63	65
MW (SD)	6,4 (17,7)	4,1 (18,8)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite.

Für die Domäne Atmungssystem kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.4.1c1a und 14.2.4.3c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In Tabelle 4-231 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Kinder-Version und Eltern-Version) zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Die mittlere Punktzahl der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) betrug 84,7 Punkte (SD = 16,4) in der Kinder-Version und

87,0 Punkte (SD = 16,0) in der Eltern-Version. Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie lag die mittlere Punktzahl bei 91,4 Punkten (SD = 11,4) in der Kinder-Version und bei 91,8 Punkten (SD = 15,0) in der Eltern-Version. Die absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie betrug durchschnittlich 6,4 Punkte (SD = 17,7) in der Kinder-Version und 4,1 Punkte (SD = 18,8) in der Eltern-Version.

Tabelle 4-232: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM; Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**
Atmungssystem	
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie	
N	78
Baseline der Hauptstudie	
n	75
MW (SD)	84,8 (16,1)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)	
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	63
LS MW (SE)	6,3 (1,4)
95%-KI des LS MW	(3,5; 9,2)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie die Punktzahl der CFQ-R Domäne Atmungssystem zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable.

Für die Domäne Atmungssystem kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.4.2c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In der Tabelle 4-232 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Kinder-Version) zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber der Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Die mittlere Punktzahl der Domäne Atmungssystem des CFQ-R zu Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil A, Kohorte 1) betrug 84,8 Punkte (SD = 16,1). Die MMRM-Analyse zeigte zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Kohorte 1) eine absolute Veränderung der mittleren Punktzahl in der Domäne Atmungssystem mit einem LS-Mittelwert von 6,3 Punkten ([95%-KI] = [3,5; 9,2]).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Atmungssystem (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 14.2.4.2c1a und 14.2.4.3c1a.ph).

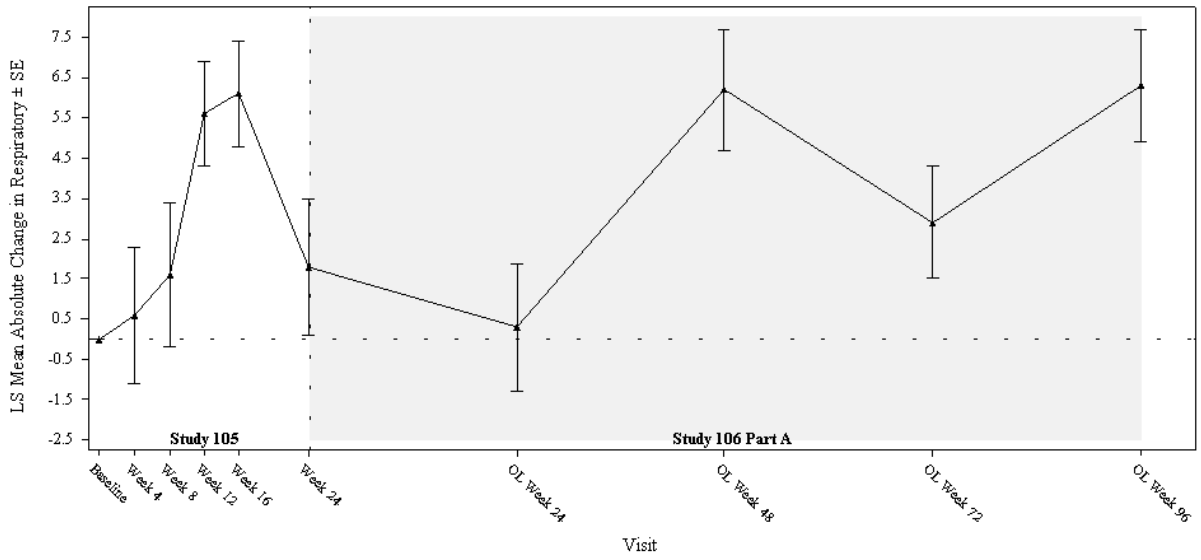


Abbildung 4-84: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

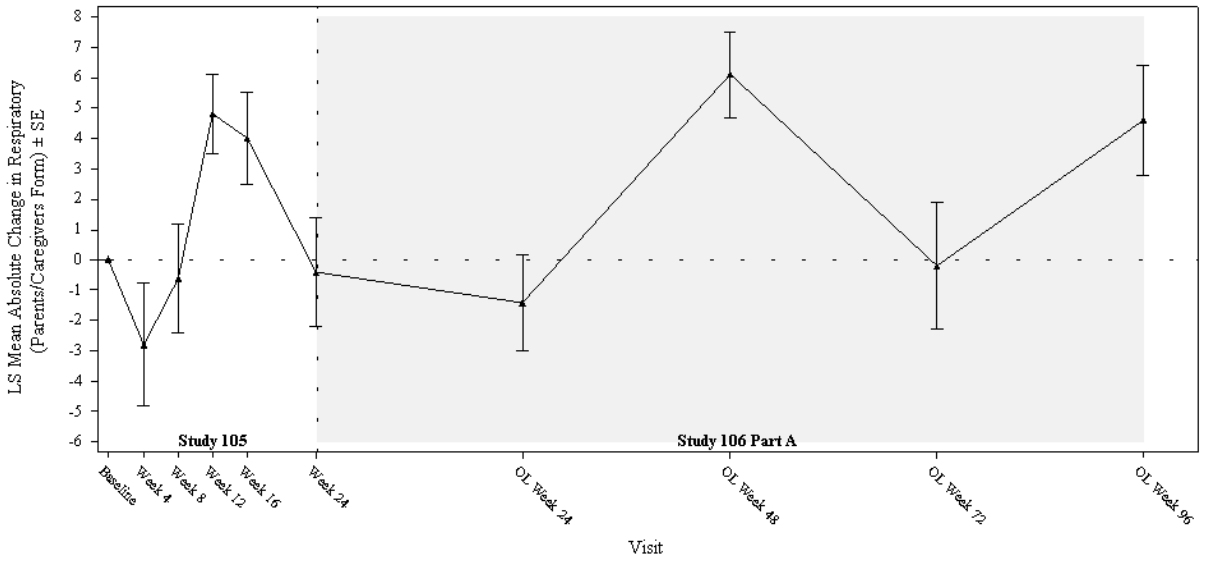


Abbildung 4-85: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline bereits nah am Maximalwert der Domäne Atmungssystem von 100 Punkten, was eine geringe Symptomatik bereits zu Studienbeginn anzeigt. Nichtsdestotrotz konnte unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine weitere numerische Verbesserung beobachtet werden.

Tabelle 4-233: Ergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen Gewichtsprobleme und Gastrointestinale Symptome (deskriptiv; Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**Kinder-Version**	**Eltern-Version**
	D-IVA/TEZ/VNZ	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75	N = 75
Gewichtsprobleme		
Baseline der Hauptstudie		
n	0	75
MW (SD)	NA	68,4 (35,9)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	1	65

Verlängerungsstudie VX22-121-106	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75	N = 75
MW (SD)	33,3 (--)	77,4 (32,3)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	0	65
MW (SD)	NA	5,6 (28,0)
Gastrointestinale Symptome		
Baseline der Hauptstudie		
n	71	75
MW (SD)	79,3 (21,4)	81,9 (17,6)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	66	65
MW (SD)	81,0 (26,1)	81,7 (17,5)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	62	65
MW (SD)	1,3 (28,3)	-0,3 (18,0)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde (die Kinder-Version). Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Die Domäne Gewichtsprobleme ist dabei nicht in der Version für Kinder im Alter von 6-13 Jahren enthalten. Nur ein Patient füllte schon die Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren an Woche 96 aus, welche im Gegensatz zur Kinder-Version auch die Domäne Gewichtsprobleme enthält.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

NA: Nicht verfügbar.

Quelle: Tabelle 14.2.4.4c1a und 14.2.4.5c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In der Tabelle 4-233 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R (Kinder-Version und Eltern-Version) für die beiden Domänen zur Symptomatik, Gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme, zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie waren die mittleren Punktzahlen im CFQ-R zu Baseline der Hauptstudien insbesondere für die Domäne Gastrointestinale Symptome mit 79,3 bzw. 81,9 Punkten bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne von 100 Punkten, was eine geringe gastrointestinale Symptomatik bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ konnte dieses hohe Ausgangsniveau über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg stabil aufrechterhalten werden. Entsprechend betrug die mittlere Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome zu Woche 96 der Verlängerungsstudie 81,0 Punkte in der Kinder-Version und 81,7 Punkte in der Eltern-Version.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1 und 2.2.2).

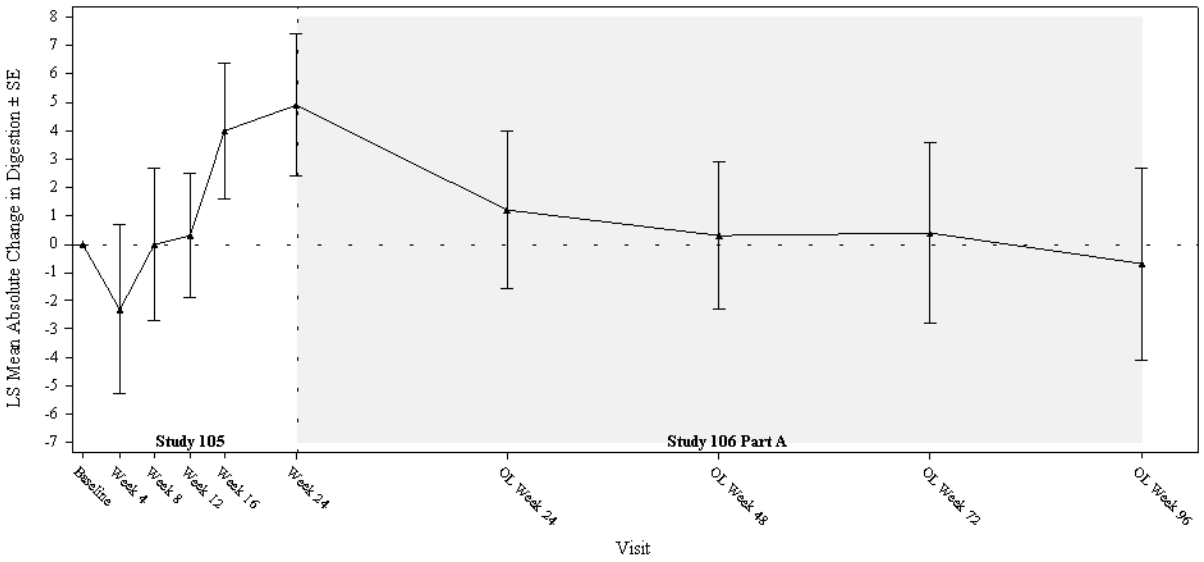


Abbildung 4-86: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

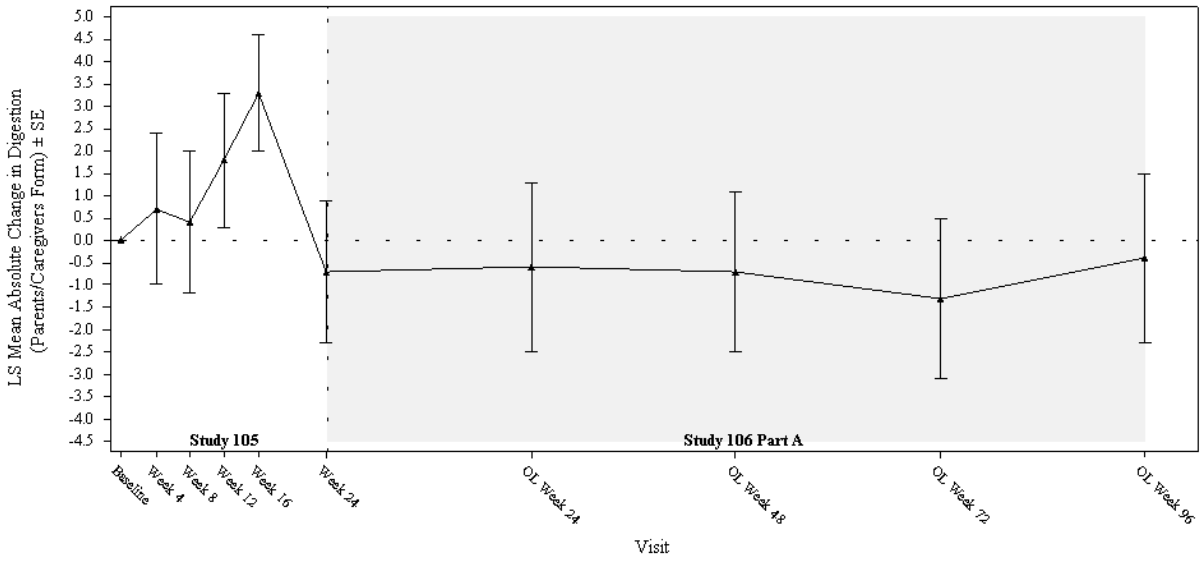


Abbildung 4-87: Absolute Veränderung der Domäne Gastrointestinale Symptome des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

Für die Domäne Gewichtsprobleme wurde in der Eltern-Version zu Woche 96 eine mittlere Punktzahl von 77,4 Punkten (SD = 32,3) beobachtet. Es zeigte sich eine durchschnittliche absolute Verbesserung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 von 5,6 Punkten (SD = 28,0). In der Kinder-Version lag zu Woche 96 lediglich für ein Kind ein Wert vor (33,3 Punkte), da diese Domäne erst für Jugendliche/Erwachsene ab einem Alter von mindestens 14 Jahren auszufüllen war.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.2).

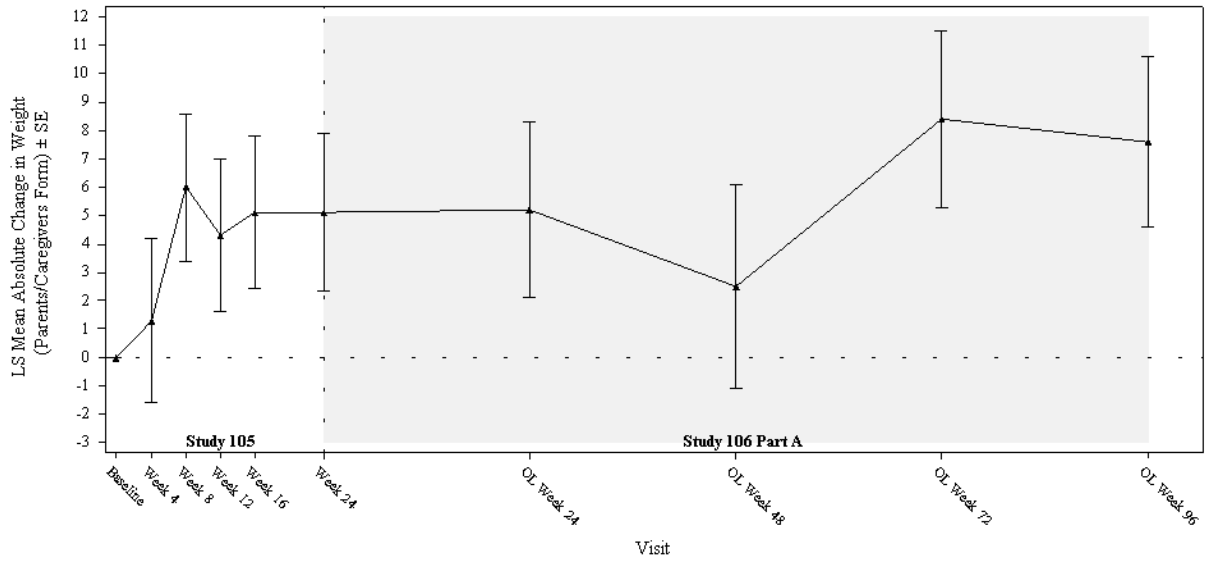


Abbildung 4-88: Absolute Veränderung der Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

4.3.2.3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-234: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 erhoben und operationalisiert. In Teil A der Verlängerungsstudie sollten die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 8 (± 5 Tage), Woche 16 (± 5 Tage), Woche 24 (± 5 Tage), Woche 48 (± 5 Tage) und Woche 96 (± 5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite in ihrer Muttersprache ausfüllen, falls validierte Übersetzungen verfügbar waren. Lag keine validierte Übersetzung in der Muttersprache vor, wurde der Fragebogen nicht ausgefüllt. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Version und das Format des CFQ-R basieren auf dem Alter der Patientin bzw. des Patienten:

Studie **Operationalisierung**

- CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren
- CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren
- CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren).

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite.

Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für Jugendliche bzw. Erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden im Folgenden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer (bei Patientinnen und Patienten, die 13 Jahre oder jünger waren) wurden separat ausgewertet und dargestellt und im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet.

Anhand des Fragebogens wurden insgesamt 13 Domänen abgefragt: Zehn Domänen zur Lebensqualität (Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten) und drei Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, Gastrointestinale Symptome).

Die Anzahl der Domänen und Items variiert entsprechend der Konzeption des Instruments. So umfasst der CFQ-R für Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahren) 9 Domänen zur Lebensqualität, für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren 6 Domänen zur Lebensqualität und für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern, die jünger als 13 Jahre waren, 8 Domänen zur Lebensqualität. Die nachfolgende Tabelle stellt die Anzahl an ausgewerteten Items pro Domäne und pro Fragebogenversion dar.

Domäne	Jugendliche/ Erwachsene ab 14 Jahren	Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren	Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern
Körperbild	3	3	3
Essstörungen	3	3	2
Gefühlslage	5	8	5
Subjektive Gesundheitseinschätzung	3	NA	3
Körperliches Wohlbefinden	8	6	8
Therapiebelastung	3	3	3
Vitalität	4	NA	5

Studie	Operationalisierung

Rollenfunktion	4	NA	NA
Soziale Einschränkungen	6	7	NA
Schulaktivitäten	NA	NA	4

Die spezifischen Fragen zu den Domänen wurden auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, sodass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar war. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik.

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R jeweils für die gepoolte Patienten-Version dargestellt:

- Körperbild
- Essstörungen
- Gefühlslage
- Subjektive Gesundheitseinschätzung
- Körperliches Wohlbefinden
- Therapiebelastung
- Vitalität
- Rollenfunktion
- Soziale Einschränkungen

Für alle Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die absoluten Werte zu Baseline der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie basierend auf dem OL-FAS (Teil A) deskriptiv dargestellt.

Die Baseline der Hauptstudie wurde definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline der Hauptstudie wurde zusätzlich mittels der MMRM-Methode durchgeführt. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse nur für die Domäne Therapiebelastung dargestellt, während die Ergebnisse der anderen Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten sind.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien (Baseline der Hauptstudien bis Woche 52 der Hauptstudien) wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien angewendet und basierte auf dem FAS der Hauptstudien.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Woche 52 der Hauptstudien (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie) basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R der Patientinnen und Patienten mit non-(F/MF)-Genotyp (aus der Hauptstudie VX20-121-103) wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.

Studie	Operationalisierung
	Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Sowohl für die MMRM-Analyse als auch für die deskriptive Darstellung sind die folgenden vier Behandlungsgruppen dargestellt: • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-102 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-103 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudien für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten.
VX21-121-105 (Teil B. Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 wurde der Endpunkt entsprechend der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 erhoben und operationalisiert. Die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer sollten den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 (± 5 Tage), Woche 8 (± 5 Tage), Woche 12 (± 5 Tage), Woche 16 (± 5 Tage) und Woche 24 (± 5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite ausfüllen. Die Auswertung des CFQ-R erfolgte auf Basis der jeweils altersgerechten Fragebogenversionen. In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurden zwei verschiedene Versionen des CFQ-R verwendet: • CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren • CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (6 bis 11 Jahre) sind im Folgenden mit „Kinder-Version“ gekennzeichnet. Die Ergebnisse für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer sind im Folgenden mit „Eltern-Version“ gekennzeichnet. Anhand des CFQ-R-Fragebogens wurden insgesamt bis zu 13 Domänen abgefragt: Zehn Domänen zur Lebensqualität (Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, Subjektive Gesundheitseinschätzung, Körperliches Wohlbefinden, Therapiebelastung, Vitalität, Soziale Einschränkungen, Schulaktivitäten, Rollenfunktion) und drei Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, Gastrointestinale Symptome). Die Anzahl der Domänen und Items variiert entsprechend der Konzeption des Instruments. So umfasst der CFQ-R für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer von Kindern, die jünger als 13 Jahre sind 8 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, während die Fragebogenversion für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren nur 6 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthält, da die Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung, Vitalität und Schulaktivitäten nur in der Eltern-Version vorkommen. Die Domäne Rollenfunktion kommt in keiner der beiden

Studie	Operationalisierung
	Fragebogenversionen vor, die in der Studie VX21-121-105 (Teil B. Kohorte 1 zur Anwendung kamen. Die spezifischen Fragen zu den Domänen wurden auf einer Skala von 1 bis 4 gewertet und anschließend entsprechend skaliert, so dass für jede Domäne ein Wert von 0 bis 100 erreichbar war. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. einer geringeren Symptomatik. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) dargestellt: • Körperbild (Kinder-Version und Eltern-Version) • Essstörungen (Kinder-Version und Eltern-Version) • Gefühlslage (Kinder-Version und Eltern-Version) • Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version) • Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version und Eltern-Version) • Therapiebelastung (Kinder-Version und Eltern-Version) • Vitalität (Eltern-Version) • Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) • Schulaktivitäten (Eltern-Version) Für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R wurde die absolute Veränderung bis Woche 24 gegenüber Baseline dargestellt. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels der MMRM-Methode mit Visite und dem Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte im Modell sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline als kontinuierliche Kovariable. Für die Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 24 in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung bis Woche 24 wurde anhand des LS-Schätzers aus dem MMRM berechnet. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Ergänzend wurden die Baseline-Werte, die absoluten Werte zu Woche 24 sowie die Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 deskriptiv dargestellt. Die Baseline wurde definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (FAS) vs. non-(F/MF) (FAS) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (FAS). Lediglich der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) wurde als fester Effekt aus dem MMRM-Modell entfernt. Die Analysen beruhen jeweils auf dem FAS (Teil B, Kohorte 1).
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B. Kohorte 1) operationalisiert. In Teil A, Kohorte 1, der Verlängerungsstudie sollten die Patientinnen und Patienten oder Betreuerinnen und Betreuer den CFQ-R-Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1, zu

Studie	Operationalisierung
	Woche 24 (± 5 Tage), Woche 48 (± 5 Tage), Woche 72 (± 5 Tage) und Woche 96 (± 5 Tage) sowie bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite ausfüllen. In der Verlängerungsstudie VX21-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wurden vier verschiedene Versionen des CFQ-R verwendet: • CFQ-R Version für Kinder von 6 bis 11 Jahren • CFQ-R Version für Kinder von 12 und 13 Jahren • CFQ-R Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren • CFQ-R Version für Eltern oder Betreuerinnen und Betreuer Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (6 bis 11 Jahre), Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und im Folgenden mit „Kinder-Version“ gekennzeichnet. Für alle Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die absoluten Werte zu Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie basierend auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) deskriptiv dargestellt. Als Baseline der Hauptstudie wurde der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 der Hauptstudie definiert. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet, falls der Wert vor der Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 fehlte. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline der Hauptstudie wurde zusätzlich mittels der MMRM-Methode durchgeführt. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse nur für die Domäne Therapiebelastung dargestellt, während die Ergebnisse der anderen Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten sind. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in der Hauptstudie durchgeführt und basierte auf dem Efficacy Analysis Set (Teil B, Kohorte 1) der Hauptstudie. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A, Kohorte 1) und enthielt Visite und Genotyp (F/F, F/MF, andere) als feste Effekte sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariable. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten.

Studie	Operationalisierung
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Die Rücklaufquoten für die absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R für die Studie VX21-121-105 sind in Tabelle 4-235 und Tabelle 4-236 dargestellt.

Tabelle 4-235: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	N	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 24 n (%)	Bis Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 24 n (%)
Körperbild						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)
Essstörungen						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)
Gefühlslage						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)
Körperliches Wohlbefinden						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)

Studie VX21-121-105	N	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 24 n (%)	Bis Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 24 n (%)
Therapiebelastung						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)
Soziale Einschränkungen						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)	78 (100,00)	75 (96,15)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 24 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 24", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16 und 24 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 24“ oder „absolute Veränderung bis Woche 24“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 24) nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 3.2.1.10.1.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-236: Rücklaufquote für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	N	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 24 n (%)	Bis Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 24 n (%)
Körperbild						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Essstörungen						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Subjektive Gesundheitseinschätzung						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)

Studie VX21-121-105	N	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung zu Woche 24 n (%)	Bis Woche 24 n (%)	Absolute Veränderung bis Woche 24 n (%)
Körperliches Wohlbefinden						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Therapiebelastung						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Vitalität						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)
Schulaktivitäten						
D-IVA/TEZ/ VNZ	78	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)	78 (100,00)

Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

n gibt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlendem Wert zu der Visite in Woche 24 an. Die %-Angabe gibt die Rücklaufquote an und basiert auf der Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (N).

Für "bis Woche 24", gibt n die Anzahl an Patientinnen und Patienten für die der Durchschnitt aus Woche 16 und 24 berechnet werden kann, d. h. für die mindestens einer dieser Werte nicht fehlt.

Für „absolute Veränderung zu Woche 24“ oder „absolute Veränderung bis Woche 24“ ist n die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die die angegebene Veränderung berechnet werden kann, d. h. für die sowohl der Baseline-Wert als auch die entsprechende Visite (oder der Durchschnitt bis Woche 24) nicht fehlen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 3.2.1.10.2.1 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-237: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl in den Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Körperbild				
Baseline der Hauptstudie				
n	166	164	243	235
MW (SD)	76,4 (22,0)	78,3 (22,4)	76,0 (23,8)	78,5 (21,4)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	150	226	213
MW (SD)	81,2 (19,6)	81,1 (19,0)	81,0 (21,2)	83,6 (19,6)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	147	150	222	210
MW (SD)	4,1 (17,8)	3,3 (16,4)	5,3 (20,1)	3,9 (15,6)
Essstörungen				
Baseline der Hauptstudie				
n	166	164	243	235
MW (SD)	92,6 (14,9)	91,5 (16,3)	92,1 (15,1)	94,4 (12,0)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	150	226	213
MW (SD)	93,6 (12,8)	91,0 (17,2)	92,2 (14,7)	95,3 (11,2)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	147	150	222	210
MW (SD)	0,9 (13,5)	-0,3 (11,7)	-0,1 (14,4)	0,4 (11,6)
Gefühlslage				
Baseline der Hauptstudie				
n	166	164	243	235
MW (SD)	80,8 (18,6)	81,6 (18,0)	82,1 (16,9)	82,2 (17,3)

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	150	226	213
MW (SD)	81,1 (18,0)	82,7 (16,4)	84,7 (15,9)	84,4 (17,9)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	147	150	222	210
MW (SD)	-0,3 (14,3)	1,0 (14,3)	2,6 (14,0)	2,1 (14,2)
Subjektive Gesundheitseinschätzung				
Baseline der Hauptstudie				
n	159	160	231	223
MW (SD)	71,6 (19,2)	73,5 (19,7)	71,8 (20,3)	73,0 (19,8)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	150	226	213
MW (SD)	71,9 (21,3)	73,7 (23,0)	75,4 (20,7)	76,4 (21,0)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	140	146	210	199
MW (SD)	-1,4 (18,9)	0,6 (17,4)	3,8 (18,8)	3,0 (15,5)
Körperliches Wohlbefinden				
Baseline der Hauptstudie				
n	166	164	243	235
MW (SD)	82,3 (18,8)	82,9 (19,7)	80,6 (21,1)	82,7 (18,9)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	150	226	213
MW (SD)	83,5 (21,5)	84,7 (18,9)	82,8 (21,4)	84,0 (20,5)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	147	150	222	210
MW (SD)	0,4 (19,1)	2,5 (13,1)	2,5 (18,6)	1,2 (14,6)
Therapiebelastung				
Baseline der Hauptstudie				
n	166	164	243	235
MW (SD)	70,5 (20,6)	72,6 (19,5)	70,8 (20,1)	70,8 (19,5)

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	150	226	213
MW (SD)	77,3 (20,1)	78,4 (19,4)	77,4 (20,2)	79,3 (20,4)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	147	150	222	210
MW (SD)	7,1 (19,5)	5,4 (17,1)	7,0 (18,4)	7,6 (17,5)
Vitalität				
Baseline der Hauptstudie				
n	159	160	231	223
MW (SD)	66,8 (17,8)	69,6 (20,8)	66,5 (19,5)	67,9 (18,8)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	150	226	213
MW (SD)	65,0 (20,8)	67,7 (21,6)	66,8 (20,3)	68,0 (20,2)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	140	146	210	199
MW (SD)	-3,2 (18,5)	-0,7 (17,9)	-0,2 (18,4)	-0,5 (16,4)
Rollenfunktion				
Baseline der Hauptstudie				
n	159	159	231	223
MW (SD)	87,5 (17,2)	87,2 (15,3)	86,1 (16,3)	87,0 (15,7)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	149	225	212
MW (SD)	88,3 (16,6)	88,4 (15,1)	89,2 (15,3)	89,4 (15,6)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	140	144	209	198
MW (SD)	0,7 (16,5)	1,3 (12,8)	3,8 (14,6)	1,9 (13,8)
Soziale Einschränkungen				
Baseline der Hauptstudie				
n	166	164	243	235
MW (SD)	74,2 (17,3)	74,7 (18,1)	72,5 (18,0)	76,0 (18,0)

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 170	N = 166	N = 248	N = 238
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	150	150	226	213
MW (SD)	78,1 (16,0)	76,9 (16,8)	78,9 (16,5)	81,8 (17,4)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	147	150	222	210
MW (SD)	3,3 (13,8)	1,6 (14,6)	6,6 (15,6)	5,7 (12,5)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Die Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung, Vitalität und Rollenfunktion sind dabei nicht in der Version für Kinder im Alter von 12-13 Jahren enthalten und wurde daher nicht von allen Patientinnen und Patienten zu Baseline der Hauptstudie ausgefüllt. Mit steigendem Alter wechselten jedoch immer mehr Patienten auf die Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und füllten damit auch die entsprechenden Fragen zu diesen Domänen aus.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.6.3.1a und 14.2.6.3.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-237 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien lagen die mittleren CFQ-R-Punktzahlen in den Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, körperliches Wohlbefinden und Rollenfunktion zu Baseline mit 76,0 bis 94,4 Punkten bereits auf einem hohen Niveau und nahe am jeweiligen Maximalwert von 100 Punkten (siehe Tabelle 4-237). Dies weist auf eine bereits zu Studienbeginn ausgeprägte gesundheitsbezogene Lebensqualität hin und begrenzt den Spielraum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf. Unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ konnte dieses hohe Ausgangsniveau aufrechterhalten werden. Entsprechend betrugen die mittleren Punktzahlen dieser Domänen auch zu Woche 96 der Verlängerungsstudie durchgehend mindestens 80 Punkte.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.1 und 1.2) für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, Körperliches Wohlbefinden und Rollenfunktion.

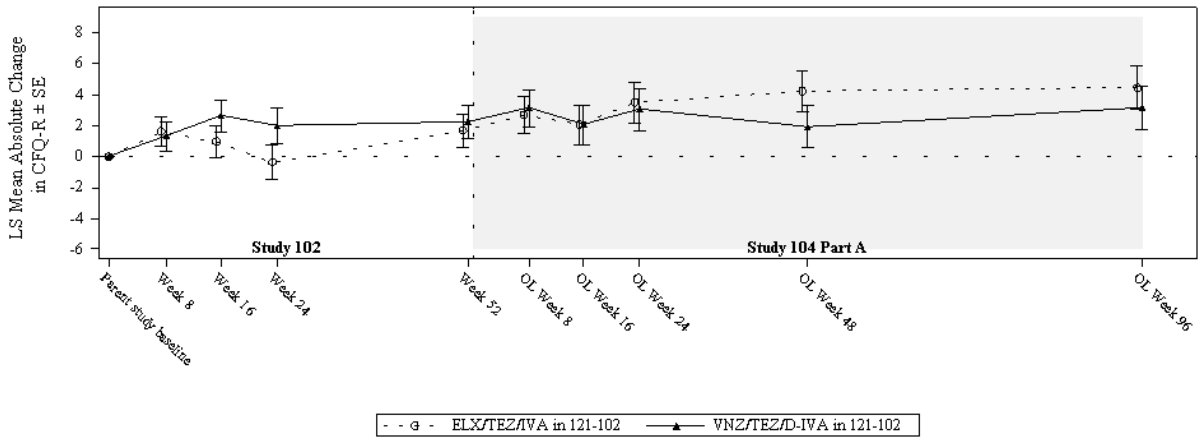


Abbildung 4-89: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

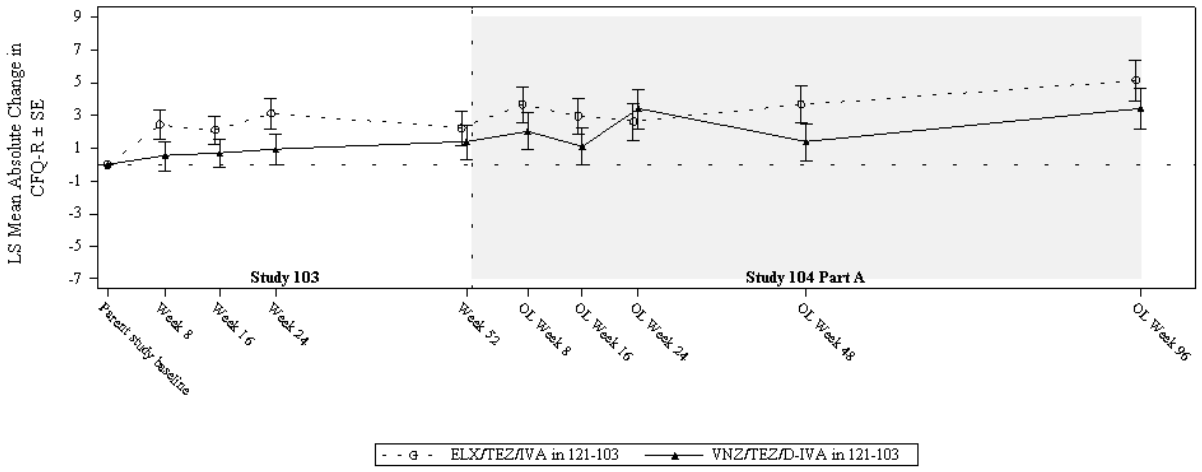


Abbildung 4-90: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

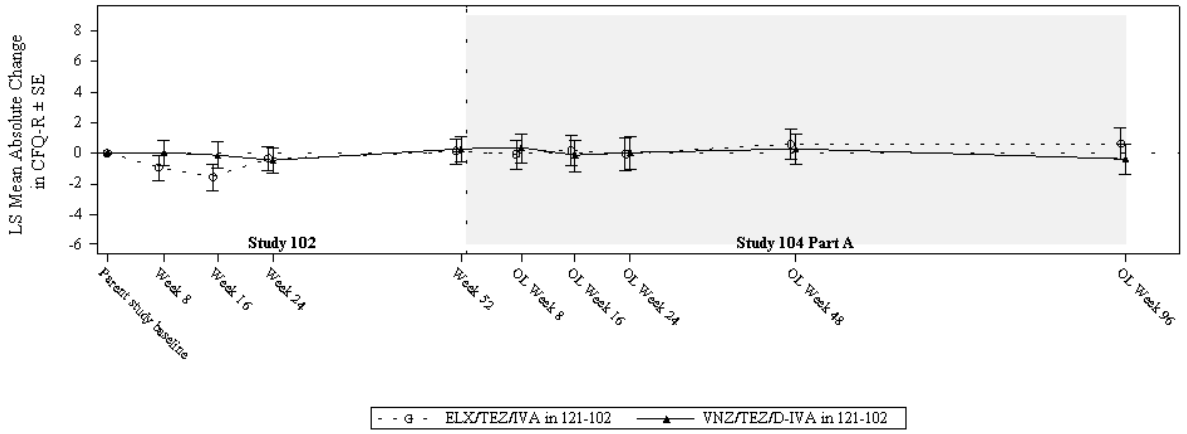


Abbildung 4-91: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

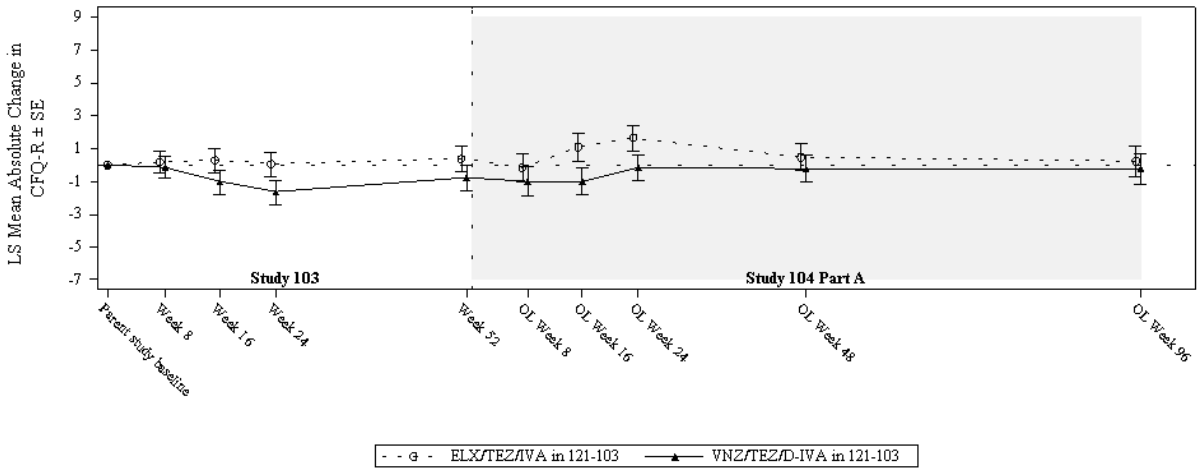


Abbildung 4-92: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

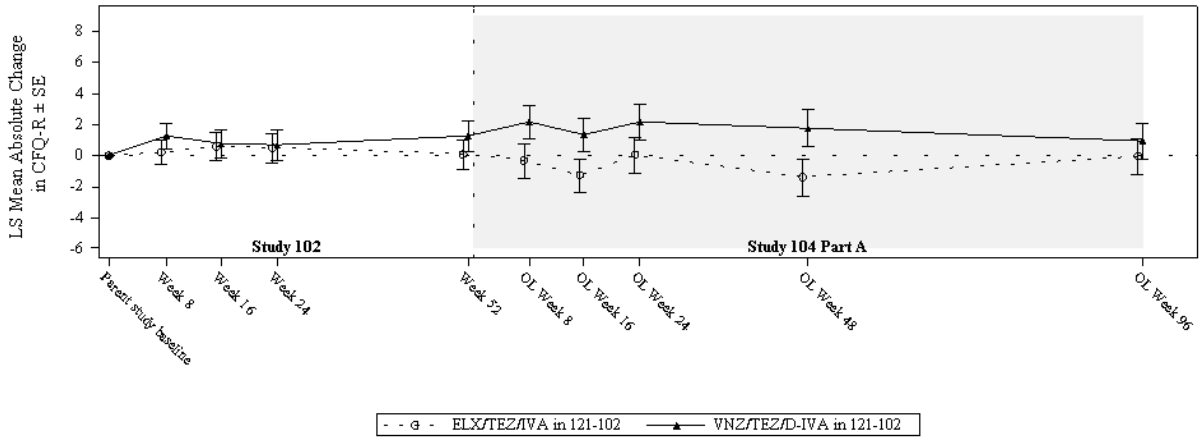


Abbildung 4-93: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

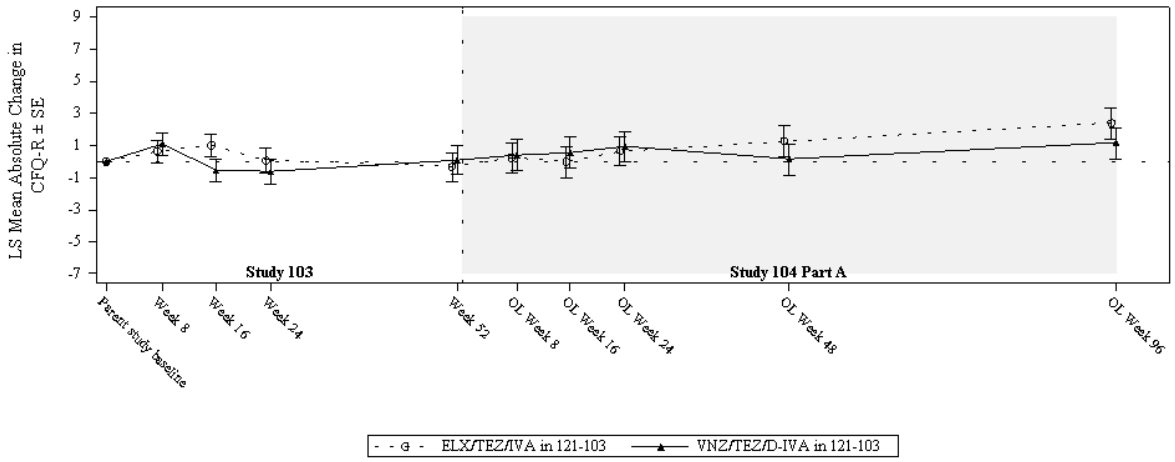


Abbildung 4-94: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

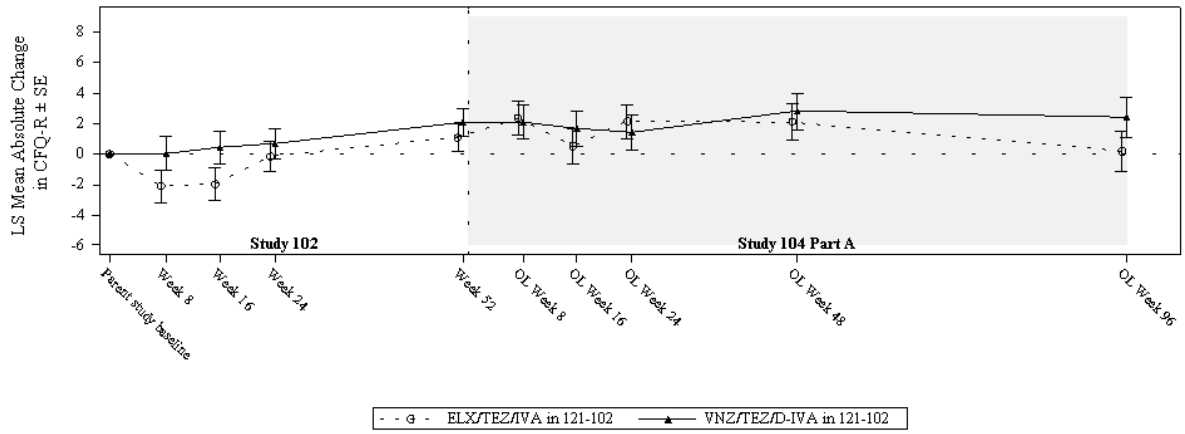


Abbildung 4-95: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

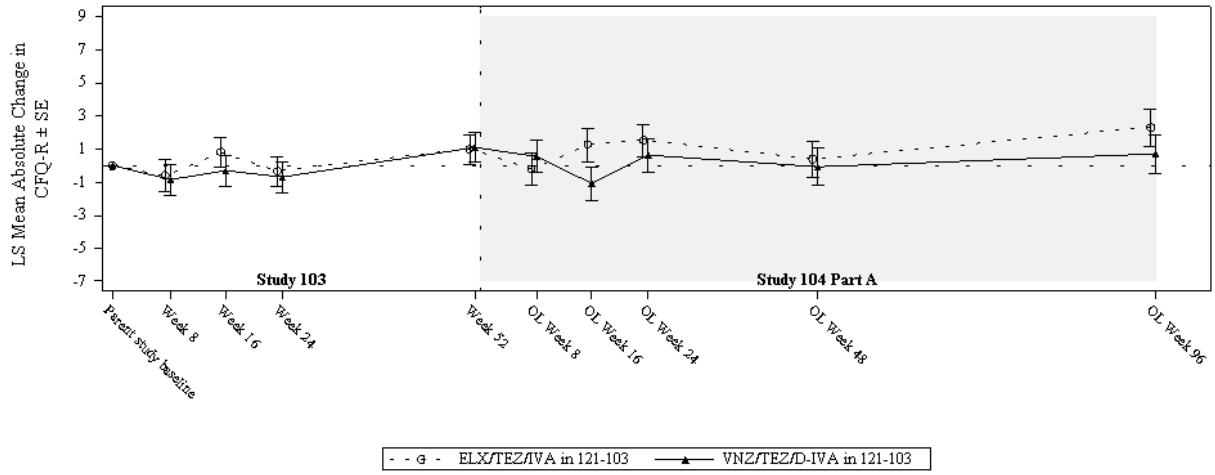


Abbildung 4-96: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

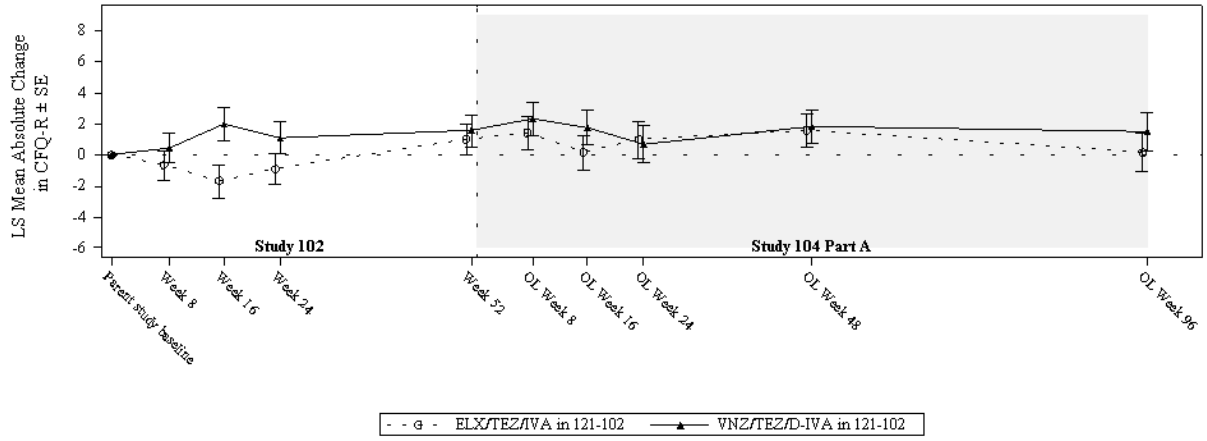


Abbildung 4-97: Absolute Veränderung der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

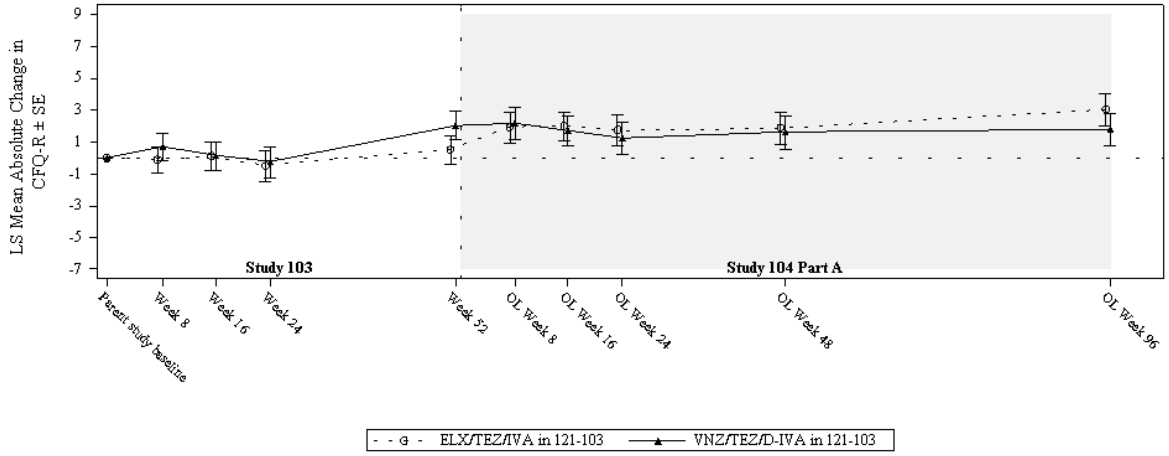


Abbildung 4-98: Absolute Veränderung der Domäne Rollenfunktion des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

In den Domänen subjektive Gesundheitseinschätzung sowie soziale Einschränkungen lagen die mittleren Punktzahlen zu Baseline der Hauptstudien bei 71,6 bis 73,5 Punkten bzw. 72,5 bis 76,0 Punkten (siehe Tabelle 4-237). Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie zeigten sich vergleichbare Werte im Bereich von 71,9 bis 76,4 Punkten bzw. 76,9 bis 81,8 Punkten, was auf ein langfristig hohes Niveau der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in diesen Domänen hinweist.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.1 und 1.2) für die Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung und Soziale Einschränkungen.

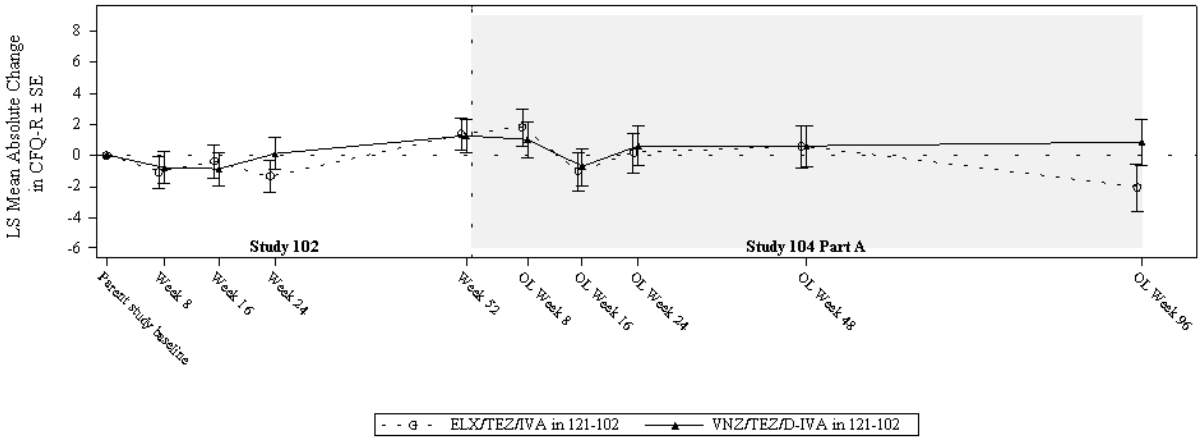


Abbildung 4-99: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

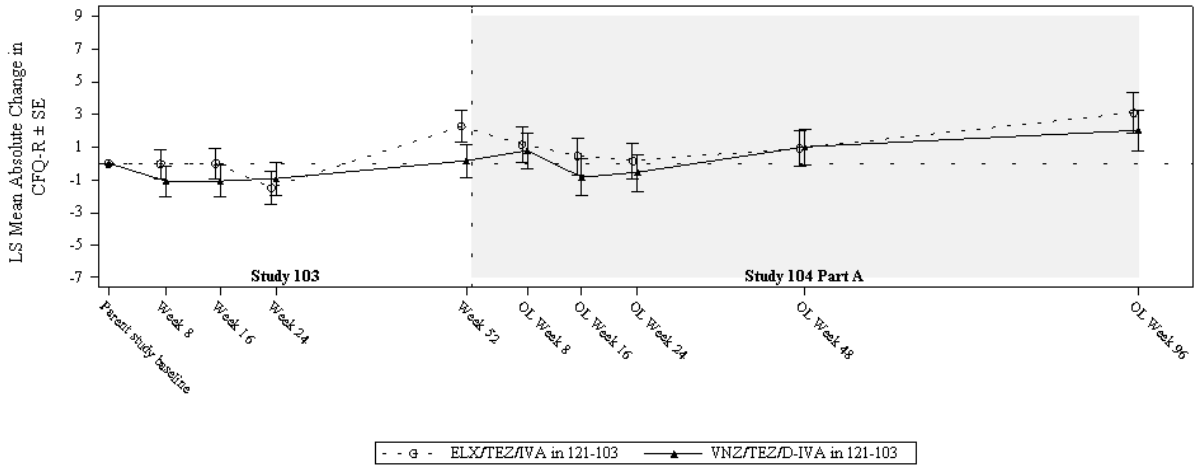


Abbildung 4-100: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

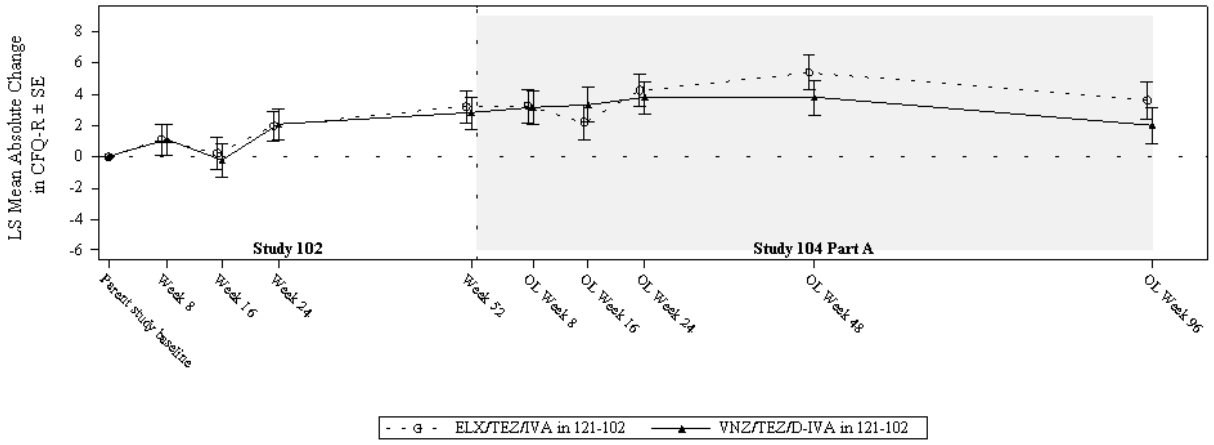


Abbildung 4-101: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

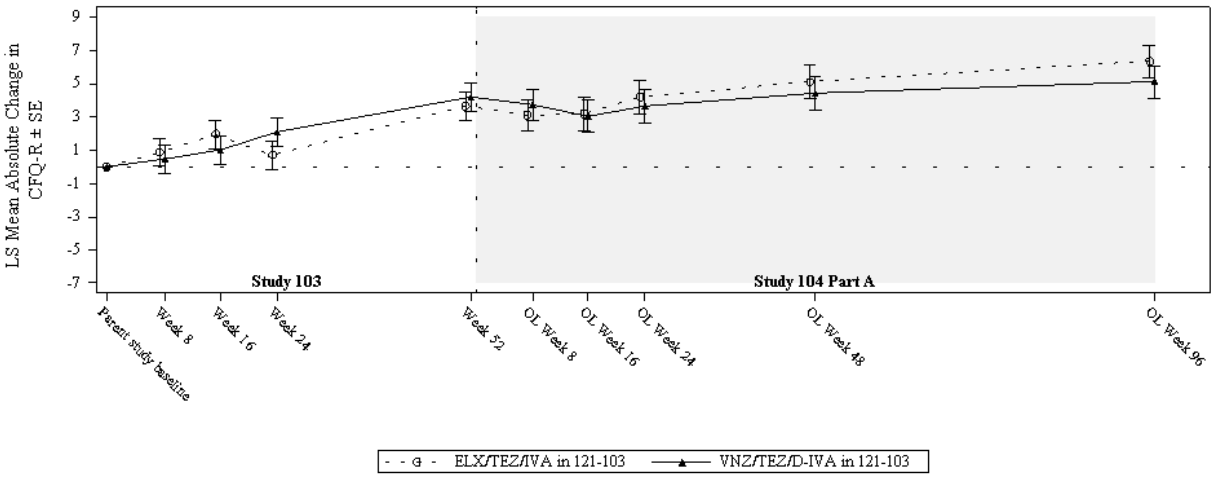


Abbildung 4-102: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

In der Domäne Vitalität waren zu Baseline der Hauptstudien Werte zwischen 66,5 und 69,6 Punkten zu beobachten. Zu Woche 96 lagen die mittleren Punktzahlen zwischen 65,0 und 68,0 Punkten und blieben somit ebenfalls auf einem gleichbleibenden Niveau (siehe Tabelle 4-237).

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten

gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.1 und 1.2).

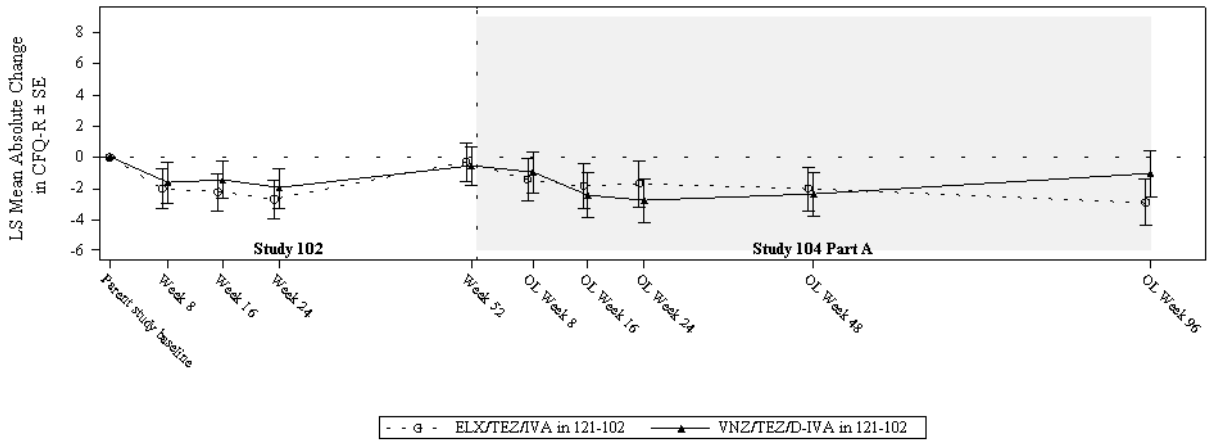


Abbildung 4-103: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

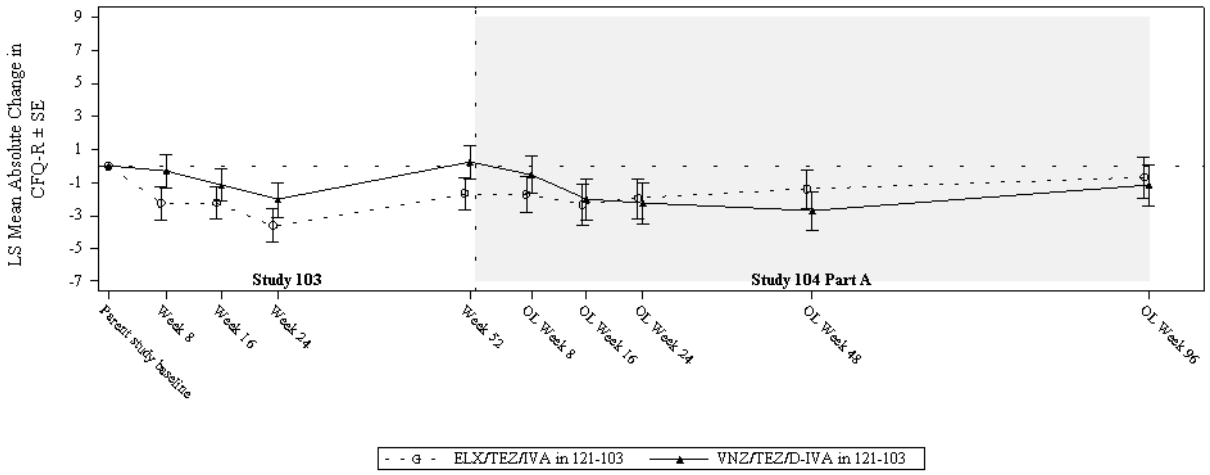


Abbildung 4-104: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

In der Domäne Therapiebelastung lagen die mittleren Punktzahlen zu Baseline der Hauptstudie zwischen 70,5 und 72,6 Punkten. Aufgrund der Verblindung in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von

IVA/TEZ/ELX in den Hauptstudien nicht untersucht werden. In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, zeigte sich zu Woche 96 eine Verbesserung der mittleren Punktzahlen auf 77,3 bis 79,3 Punkte. Dies entspricht – konsistent für alle Patientinnen und Patienten – einer absoluten Zunahme der mittleren Punktzahl von 5,4 Punkten (SD = 17,1) bis 7,6 Punkten (SD = 17,5) und zeigt, dass die reduzierte Einnahmefrequenz mit einer geringeren Therapiebelastung für die Patientinnen und Patienten einhergeht.

Diese Verbesserung der Domäne Therapiebelastung nach Umstellung auf die einmal tägliche Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ wurde auch durch die MMRM-Analyse bestätigt (siehe Tabelle 4-238).

Tabelle 4-238: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM; gepoolte Patienten-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102**		**Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103**	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102**	**IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103**	**D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103**
Therapiebelastung				
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie				
N	202	196	289	284
Baseline der Hauptstudie				
n	197	192	282	280
MW (SD)	70,4 (20,1)	72,3 (19,8)	70,3 (19,7)	71,7 (19,1)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 52				
n	187	177	262	255
LS MW (SE)	2,9 (1,1)	4,2 (1,2)	3,5 (1,0)	4,1 (1,0)
95%-KI des LS MW	(0,7; 5,2)	(1,9; 6,5)	(1,6; 5,4)	(2,1; 6,1)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)				
N	170	166	248	238
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	145	149	213	205
LS MW (SE)	6,5 (1,5)	5,4 (1,5)	7,0 (1,2)	6,8 (1,2)
95%-KI des LS MW	(3,7; 9,4)	(2,6; 8,3)	(4,7; 9,4)	(4,4; 9,1)
Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.				

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A). Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchgeführt. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite, Alter zu Screening der Hauptstudie (<18 vs. ≥18 Jahre) und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration der Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Für die Domäne Therapiebelastung kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.1 und 1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).				

In Tabelle 4-238 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R zu Woche 52 der Hauptstudien sowie zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Der Mittelwert der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 70,4 Punkte (SD = 20,1) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 72,3 Punkte (SD = 19,8) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug der Mittelwert der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R 70,3 Punkte (SD = 19,7) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 71,7 Punkte (SD = 19,1) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren.

Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-102 zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Verbesserung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R mit einem LS-Mittelwert von 2,9 Punkten ([95%-KI] = [0,7; 5,2]) unter IVA/TEZ/ELX und von 4,2 Punkten ([95%-KI] = [1,9; 6,5]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. In der Hauptstudie VX20-121-103 zeigte die MMRM-Analyse zu Woche 52 eine absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des

CFQ-R mit einem LS-Mittelwert von 3,5 Punkten ([95%-KI] = [1,6; 5,4]) unter IVA/TEZ/ELX und von 4,1 Punkten ([95%-KI] = [2,1; 6,1]) unter D-IVA/TEZ/VNZ.

Aufgrund der Verblindung in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in den Hauptstudien nicht untersucht werden. In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, zeigte sich konsistent für alle Patientinnen und Patienten zu Woche 96 eine deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahlen mit LS-Mittelwerten von 5,4 Punkten ([95%-KI] = [2,6; 8,3]) bis 7,0 Punkten ([95%-KI] = [4,7; 9,4]).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Therapiebelastung im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 1.1 und 1.2).

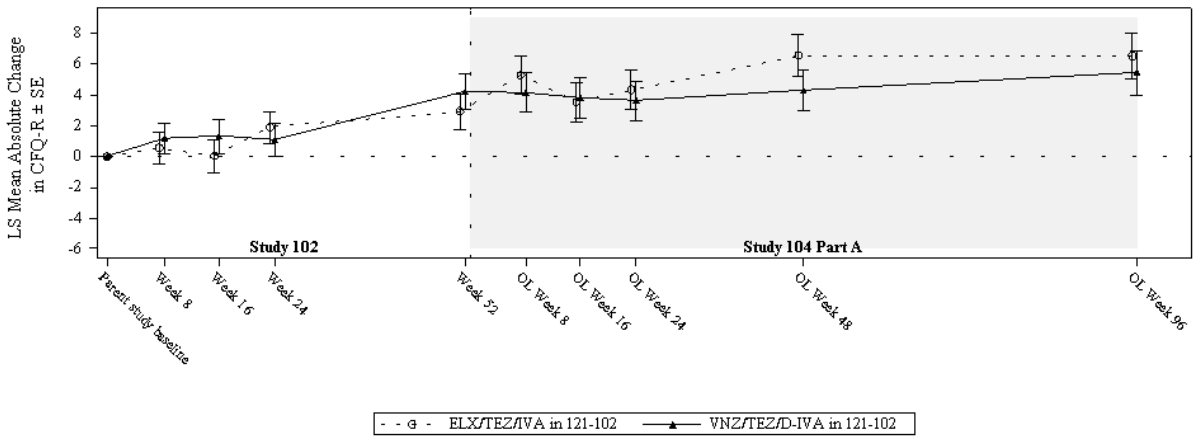


Abbildung 4-105: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

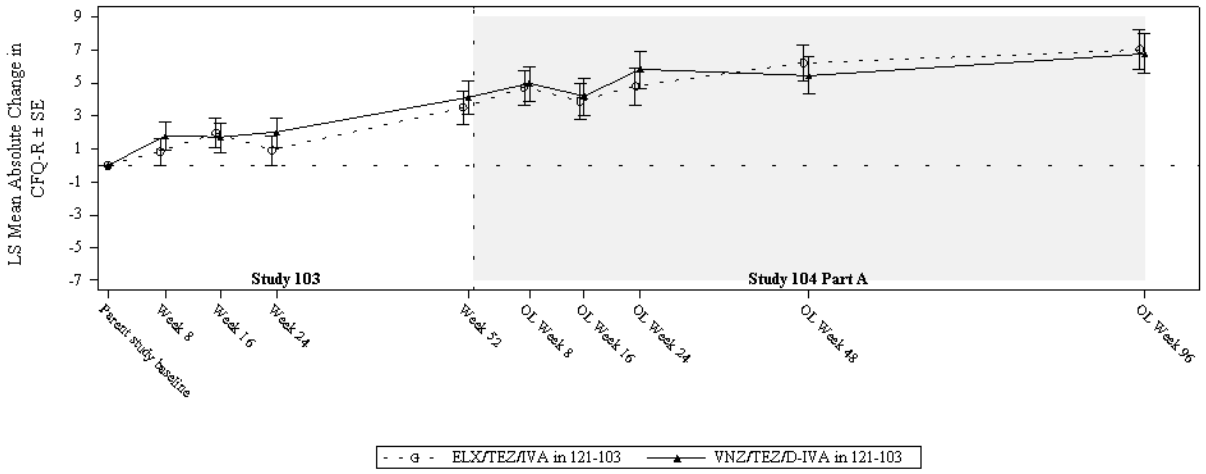


Abbildung 4-106: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.6.4.2a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

Insgesamt verdeutlichen die Analysen zur CFQ-R-Domäne Therapiebelastung, dass die reduzierte Einnahmefrequenz mit einer geringeren Therapiebelastung für die Patientinnen und Patienten einhergeht. Die Einmalgabe stellt eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie dar, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme im Abstand von 12 Stunden und in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit, wodurch die Behandlung insgesamt erleichtert, und die Therapielast reduziert wird. Gleichzeitig ist diese Vereinfachung in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz verbunden, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-239: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, Körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung (Kinder-Version und Eltern Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78	N = 78
Körperbild		
Baseline		
n	75	78
MW (SD)	82,67 (23,48)	80,13 (26,10)
Woche 24		
n	78	78
MW (SD)	88,03 (20,87)	83,62 (21,39)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	75	78
MW (SD)	5,63 (24,19)	3,49 (17,66)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	75	78
LS MW (SE)	7,11 (1,65)	4,63 (1,55)
95%-KI des LS MW	(3,81; 10,41)	(1,55; 7,71)
p-Wert	<0,0001	0,0038
Essstörungen		
Baseline		
n	75	78
MW (SD)	81,48 (21,41)	79,49 (25,61)
Woche 24		
n	78	78
MW (SD)	88,89 (18,17)	81,84 (24,05)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	75	78
MW (SD)	7,26 (17,18)	2,35 (18,56)

Studie VX21-121-105	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78	N = 78
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	75	78
LS MW (SE)	5,11 (1,63)	1,92 (1,57)
95%-KI des LS MW	(1,87; 8,35)	(-1,19; 5,04)
p-Wert	0,0024	0,2230
Gefühlslage		
Baseline		
n	75	78
MW (SD)	76,50 (14,67)	86,52 (12,87)
Woche 24		
n	78	78
MW (SD)	79,81 (15,02)	88,38 (11,03)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	75	78
MW (SD)	3,78 (12,37)	1,86 (12,14)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	75	78
LS MW (SE)	3,75 (1,34)	2,41 (0,84)
95%-KI des LS MW	(1,08; 6,42)	(0,74; 4,09)
p-Wert	0,0065	0,0053
Körperliches Wohlbefinden		
Baseline		
n	75	78
MW (SD)	87,26 (13,01)	91,88 (13,34)
Woche 24		
n	78	78
MW (SD)	90,38 (14,43)	92,15 (14,76)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	75	78
MW (SD)	3,33 (14,27)	0,27 (11,48)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	75	78
LS MW (SE)	2,30 (1,32)	1,28 (0,95)
95%-KI des LS MW	(-0,34; 4,94)	(-0,61; 3,17)

Studie VX21-121-105	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78	N = 78
p-Wert	0,0871	0,1805
Therapiebelastung		
Baseline		
n	75	78
MW (SD)	76,37 (21,19)	69,37 (21,20)
Woche 24		
n	78	78
MW (SD)	81,77 (21,34)	78,21 (21,07)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	75	78
MW (SD)	5,41 (19,82)	8,83 (19,07)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	75	78
LS MW (SE)	4,30 (1,90)	8,26 (1,58)
95%-KI des LS MW	(0,52; 8,08)	(5,11; 11,41)
p-Wert	0,0265	<0,0001

Die Baseline ist definiert als die letzte, nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 3.2.1.10.3 und 3.2.1.10.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-240: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Soziale Einschränkungen	
Baseline	
n	75
MW (SD)	66,98 (19,25)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Woche 24	
n	78
MW (SD)	74,88 (15,34)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	75
MW (SD)	8,67 (19,80)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)	
n	75
LS MW (SE)	7,19 (1,67)
95%-KI des LS MW	(3,86; 10,52)
p-Wert	<0,0001
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie die Punktzahl der CFQ-R Domäne Soziale Einschränkungen zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.10.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-241: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten und Vitalität (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Subjektive Gesundheitseinschätzung	
Baseline	
n	78
MW (SD)	86,75 (13,76)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	87,46 (16,64)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	0,71 (16,45)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	1,21 (1,14)
95%-KI des LS MW	(-1,07; 3,49)
p-Wert	0,2934
Schulaktivitäten	
Baseline	
n	78
MW (SD)	80,45 (17,40)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	82,69 (17,03)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	2,24 (15,41)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	3,42 (1,33)
95%-KI des LS MW	(0,77; 6,07)
p-Wert	0,0121
Vitalität	
Baseline	
n	78
MW (SD)	76,67 (12,47)
Woche 24	
n	78
MW (SD)	75,81 (14,14)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24	
n	78
MW (SD)	-0,85 (13,94)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)	
n	78
LS MW (SE)	0,56 (1,11)
95%-KI des LS MW	(-1,65; 2,76)
p-Wert	0,6167

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. non-(F/MF)) als feste Effekte sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.1.10.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-239 bis Tabelle 4-241 stellen die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der mittleren Punktzahl des CFQ-R für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 24 Wochen gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dar. In allen Domänen konnte die Punktzahl des CFQ-R einen Wert von 0 bis 100 Punkten annehmen, wobei ein hoher Wert einer hohen Lebensqualität entspricht. Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie, waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline größtenteils bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Dennoch konnte unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in fast allen Domänen eine weitere statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline erzielt werden.

In der Domäne Körperbild des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline mit einer mittleren Punktzahl um durchschnittlich 7,11 Punkte ([95%-KI] = [3,81; 10,41]; $p < 0,0001$) in der Kinder-Version und 4,63 Punkte ([95%-KI] = [1,55; 7,71], $p = 0,0038$) in der Eltern-Version des CFQ-R (siehe Tabelle 4-239).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Körperbild (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.3 und 3.2.1.10.4).

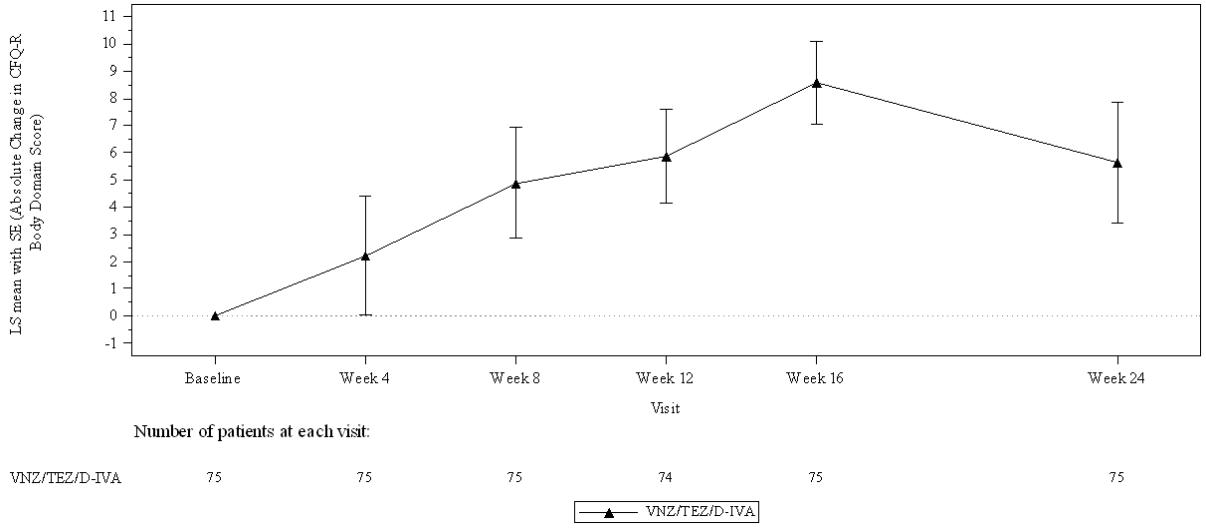


Abbildung 4-107: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

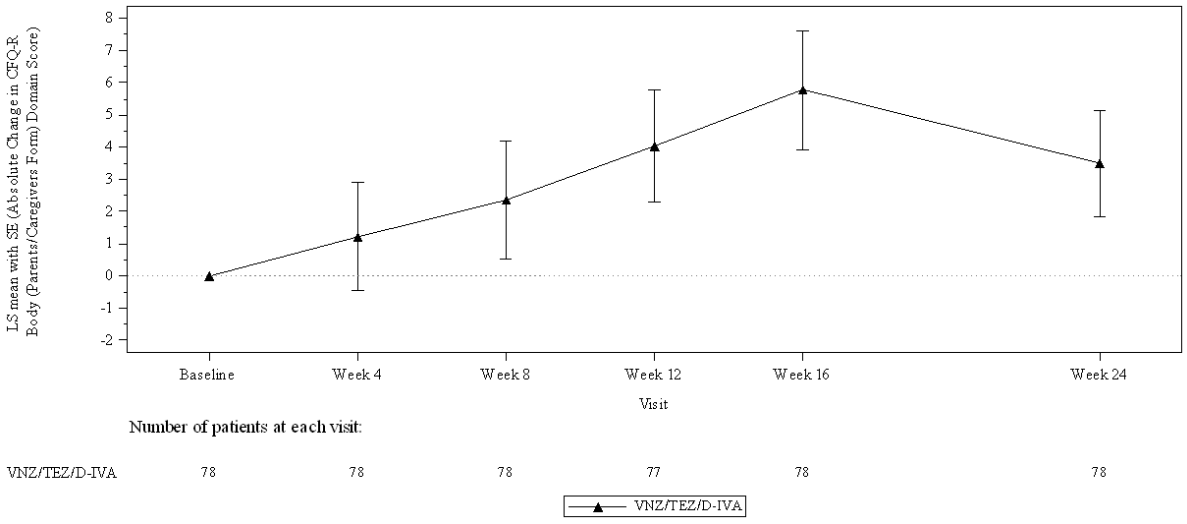


Abbildung 4-108: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

In der Domäne Essstörungen (Kinder-Version) des CFQ-R ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich

zu Baseline mit einer mittleren Punktzahl um durchschnittlich 5,11 Punkte ([95%-KI] = [1,87; 8,35]; p = 0,0024; siehe Tabelle 4-239).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Essstörungen (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.3 und 3.2.1.10.4).

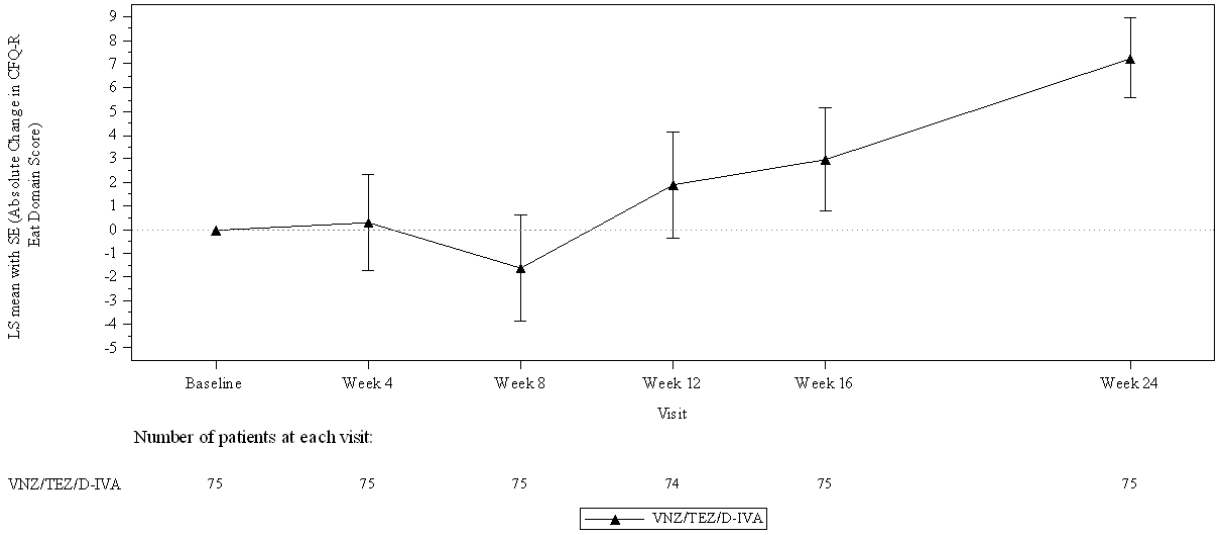


Abbildung 4-109: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

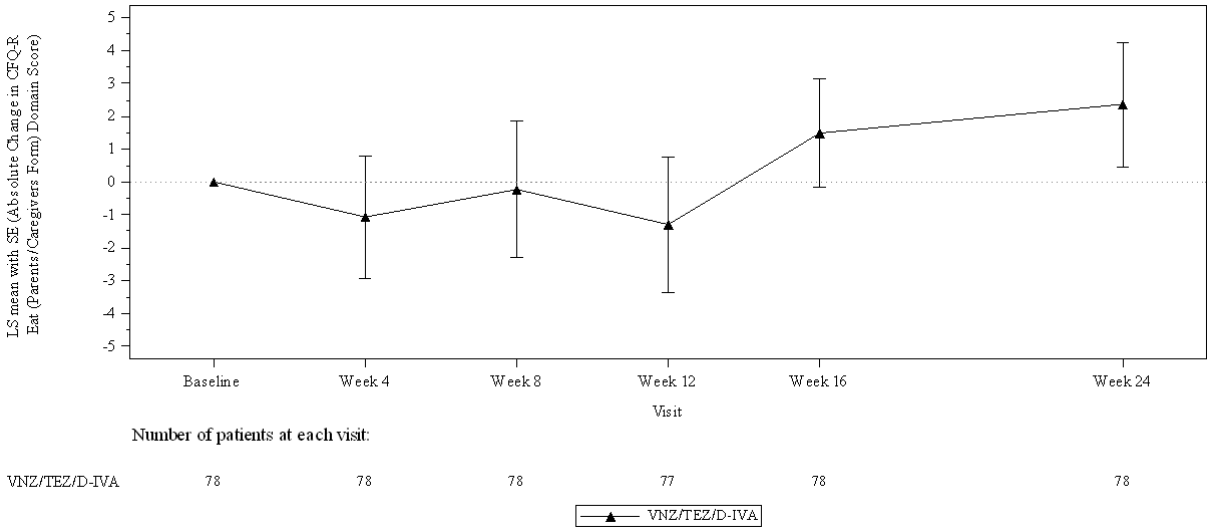


Abbildung 4-110: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

In der Domäne Gefühlslage des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline mit einer mittleren Punktzahl um durchschnittlich 3,75 Punkte ([95%-KI] = [1,08; 6,42]; p = 0,0065) in der Kinder-Version und 2,41 Punkte ([95%-KI] = [0,74; 4,09]; p = 0,0053) in der Eltern-Version des CFQ-R (siehe Tabelle 4-239).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Gefühlslage (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.3 und 3.2.1.10.4).

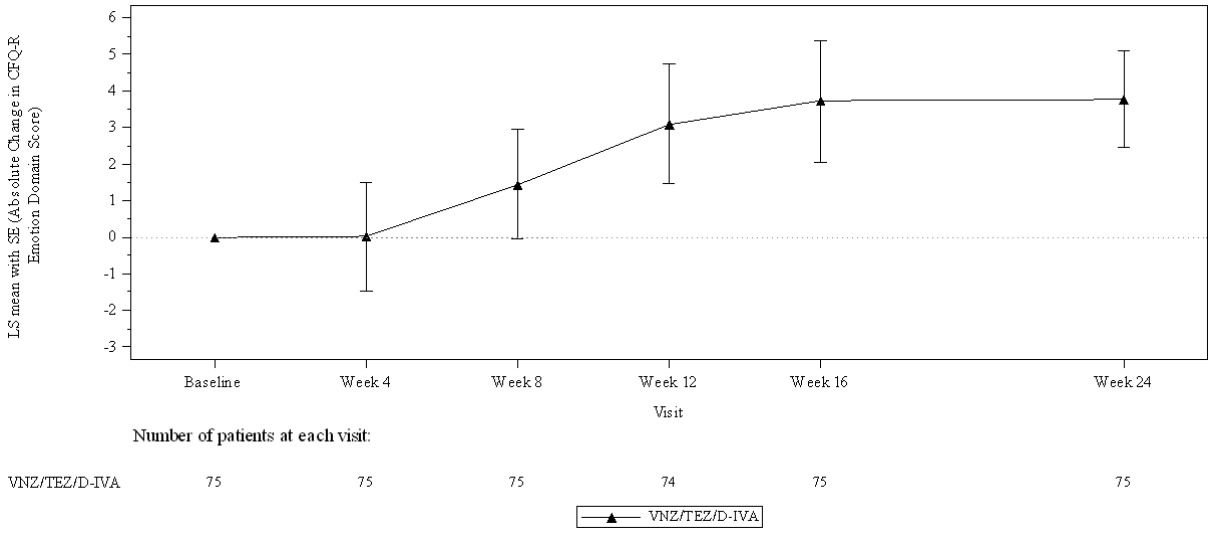


Abbildung 4-111: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

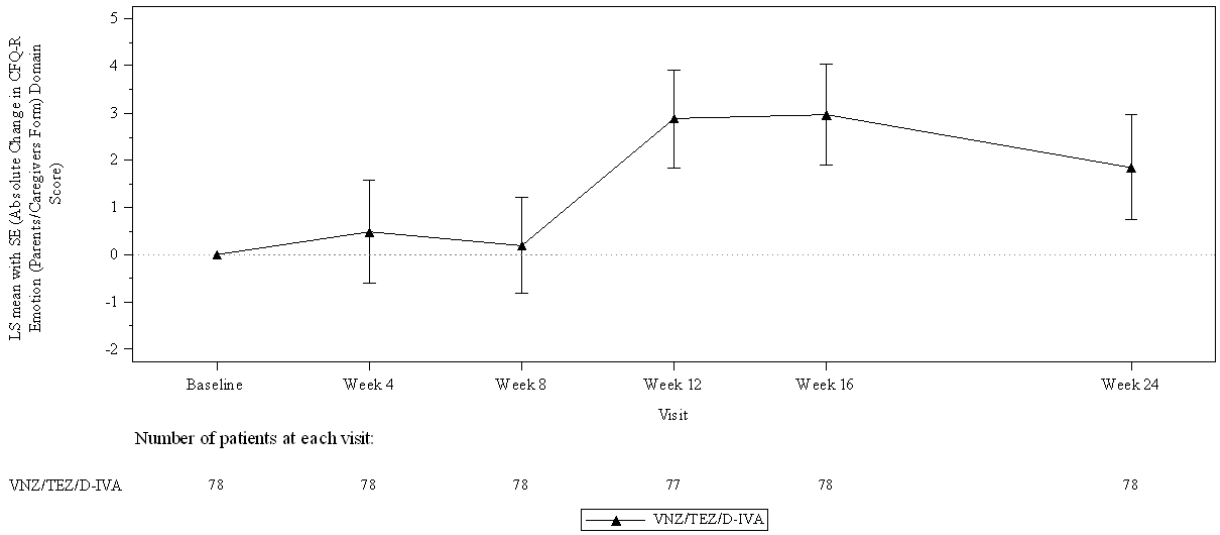


Abbildung 4-112: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

In der Domäne Körperliches Wohlbefinden gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen der Punktzahl des CFQ-R nach 24 Wochen gegenüber der Baseline (siehe Tabelle 4-239). Dabei ist zu beachten, dass die mittleren Punktzahlen mit 87,26 Punkten

(Kinder-Version) bzw. 91,88 Punkten (Eltern-Version) bereits zu Baseline nah am Maximalwert von 100 Punkten lagen, was bereits eine hohe Lebensqualität in der Domäne Körperliches Wohlbefinden anzeigt. Dennoch konnte eine numerische Verbesserung der mittleren Punktzahl im Vergleich zu Baseline in der Kinder-Version um 2,30 Punkte ([95%-KI] = [-0,34; 4,94]; p <0,0871) erzielt werden.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.3 und 3.2.1.10.4).

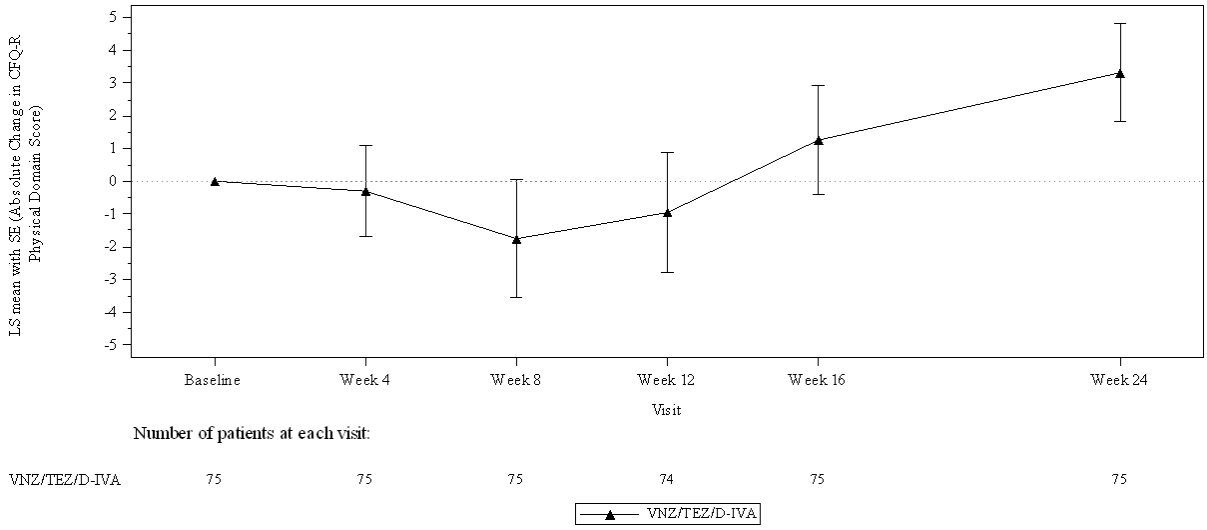


Abbildung 4-113: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

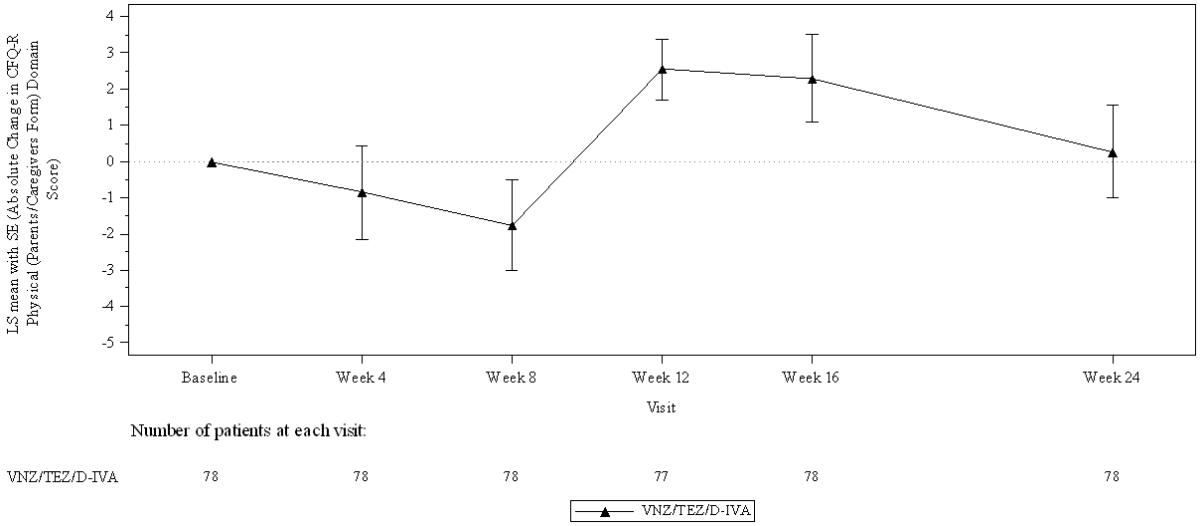


Abbildung 4-114: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

In der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline mit einer mittleren Punktzahl um durchschnittlich 4,30 Punkte ([95%-KI] = [0,52; 8,08], p = 0,0265) in der Kinder-Version und 8,26 Punkte ([95%-KI] = [5,11; 11,41]; p < 0,0001) in der Eltern-Version des CFQ-R (siehe Tabelle 4-239). Diese signifikante Verbesserung in der Domäne Therapiebelastung unterstreicht den Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ während der Behandlungsphase der Studie im Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase sowohl aus Sicht der Kinder als auch der Eltern, die in dieser Altersgruppe für das Therapiemanagement hochrelevant sind. Die reduzierte Einnahmefrequenz geht mit einer geringeren Therapiebelastung für die Patientinnen und Patienten einher. Die Einmalgabe stellt eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie dar, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit und den Abstand der Einnahmen von ca. 12 h. Dadurch wird die Behandlung insgesamt erleichtert und die Therapielast reduziert, was insbesondere für Kinder und ihre Familien von besonderer Relevanz ist.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.3 und 3.2.1.10.4). Dabei zeigt sich insbesondere in der Eltern-Version bereits vier Wochen nach Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ eine deutliche Zunahme der Punktzahl und damit eine reduzierte Therapiebelastung.

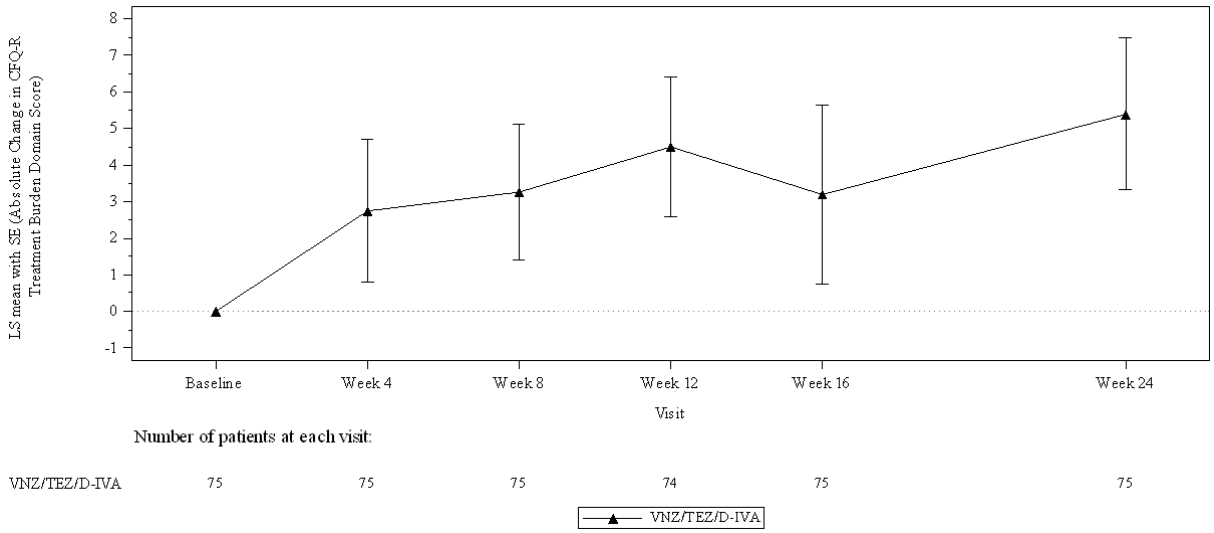


Abbildung 4-115: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

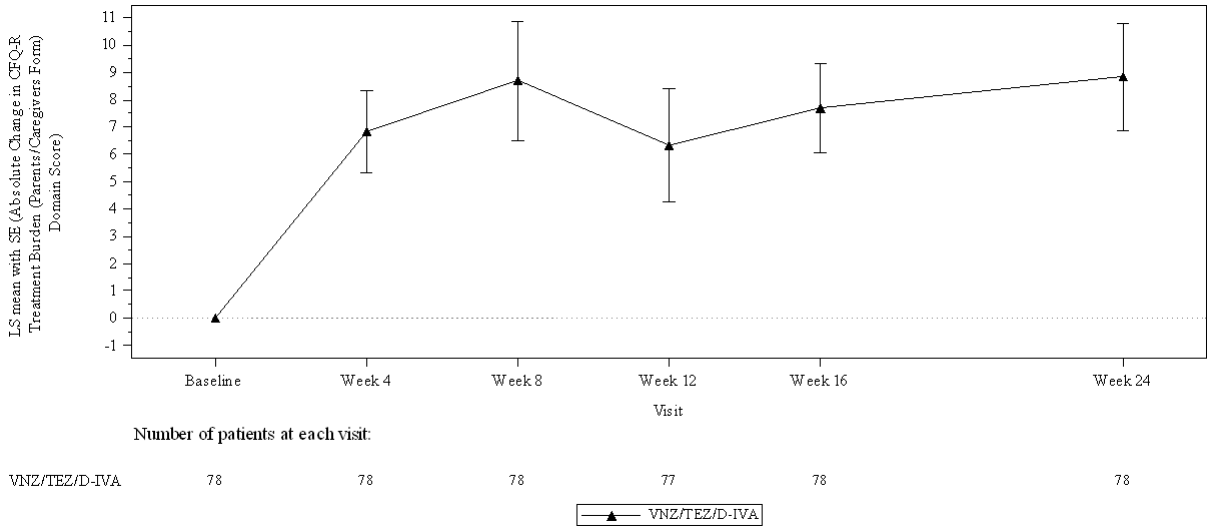


Abbildung 4-116: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

In der Domäne Soziale Einschränkungen (nur Kinder-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline mit einer mittleren Punktzahl um durchschnittlich 7,19 Punkte ([95%-KI] = [3,86; 10,52]; $p < 0,0001$; siehe Tabelle 4-240).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.3).

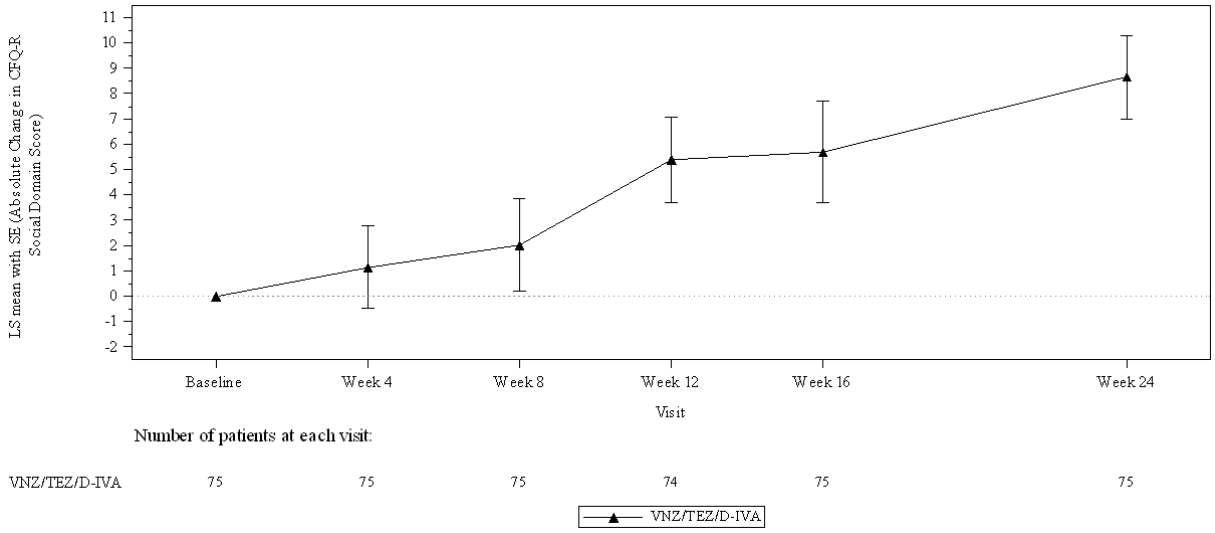


Abbildung 4-117: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.5 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

In den Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung (nur Eltern-Version) und Vitalität (nur Eltern-Version) gab es keine statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren Punktzahlen des CFQ-R nach 24 Wochen gegenüber der Baseline (siehe Tabelle 4-241). Dabei ist zu beachten, dass die mittleren Punktzahlen mit 86,75 Punkten (Subjektive Gesundheitseinschätzung) und 76,67 Punkten (Vitalität) bereits zu Baseline nah am Maximalwert der beiden Domäne von 100 Punkten lagen, was bereits eine hohe Lebensqualität in den Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung und Vitalität anzeigt.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in den CFQ-R-Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version) und Vitalität (Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.4).

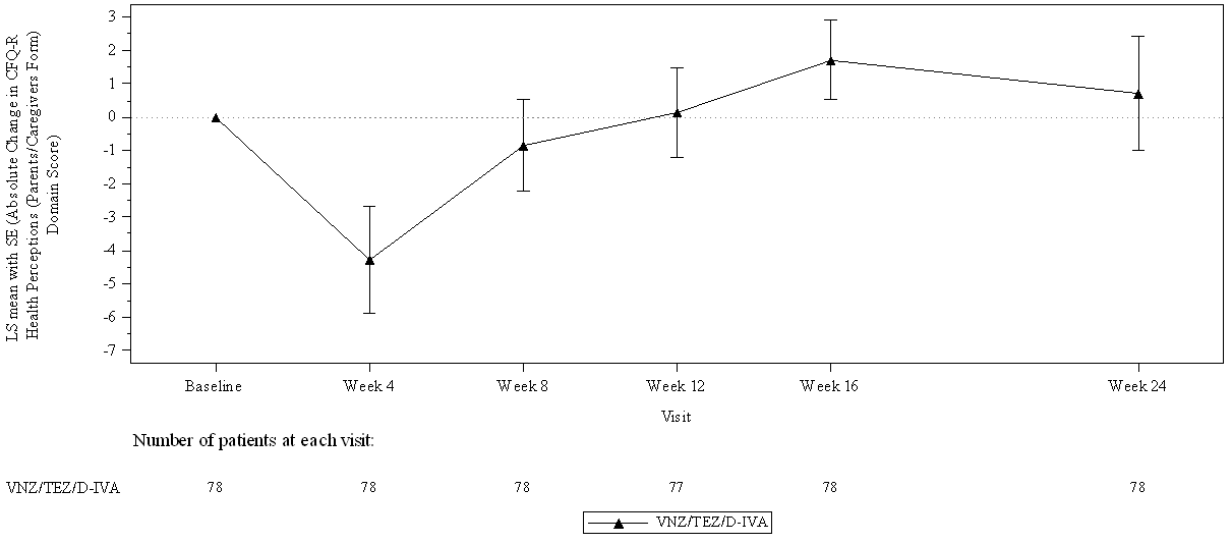


Abbildung 4-118: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

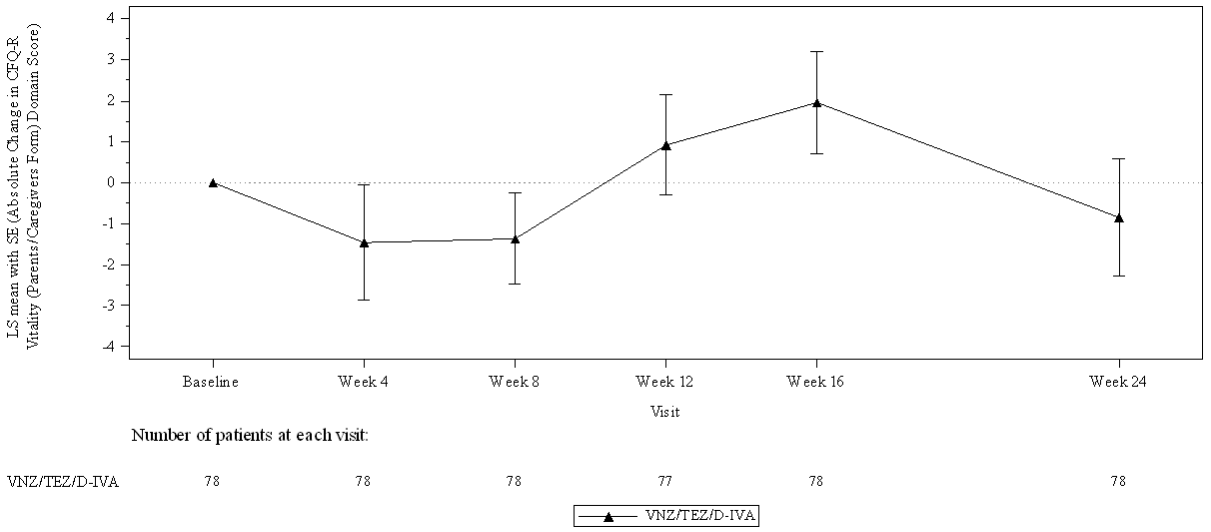


Abbildung 4-119: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

In der Domäne Schulaktivitäten (nur Eltern-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline mit einer mittleren Punktzahl um durchschnittlich 3,42 Punkte ([95%-KI] = [0,77; 6,07] p = 0,0121; siehe Tabelle 4-241).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version) im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 3.2.1.10.4).

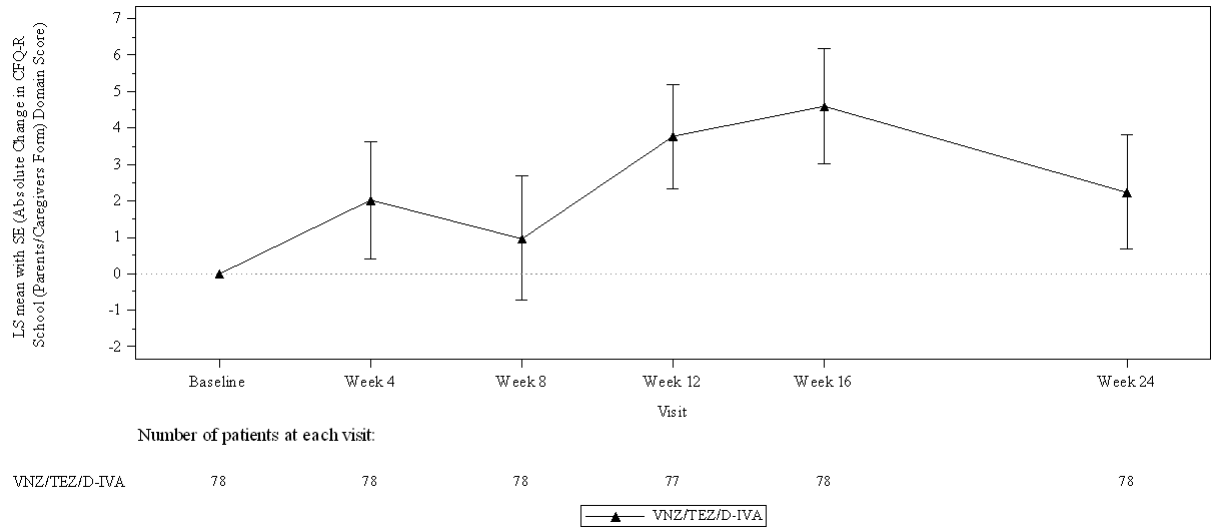


Abbildung 4-120: Absolute Veränderung der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)
Quelle: Abbildung 3.2.1.10.6 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Insgesamt ergeben sich in fast allen Domänen Verbesserungen (in der Domäne Vitalität blieb die Punktzahl stabil) und in sechs Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R signifikante Vorteile durch die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ, was ein beachtliches Ergebnis vor dem Hintergrund der hohen Baseline-Werte darstellt.

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-242: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Körperbild, Essstörungen, Gefühlslage, Körperliches Wohlbefinden und Therapiebelastung (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Kinder-Version und Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	F/MF		non-(F/MF)	
	Kinder-Version	Eltern-Version	Kinder-Version	Eltern-Version
	N = 24		N = 54	
Körperbild				
Baseline				
n	23	24	52	54
MW (SD)	90,82 (16,29)	82,41 (25,57)	79,06 (25,34)	79,12 (26,50)
Woche 24				
n	24	24	54	54
MW (SD)	94,44 (12,26)	86,11 (24,79)	85,19 (23,25)	82,51 (19,85)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	23	24	52	54
MW (SD)	5,31 (15,30)	3,70 (7,08)	5,77 (27,35)	3,40 (20,77)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
n	23	24	52	54
LS MW (SE)	4,59 (1,71)	3,70 (1,66)	8,23 (2,24)	5,04 (1,90)
95%-KI des LS MW	(1,03; 8,15)	(0,27; 7,14)	(3,72; 12,73)	(1,23; 8,85)
p-Wert	0,0139	0,0357	0,0006	0,0106
Essstörungen				
Baseline				
n	23	24	52	54
MW (SD)	88,89 (17,41)	86,11 (23,91)	78,21 (22,33)	76,54 (26,01)
Woche 24				
n	24	24	54	54
MW (SD)	91,67 (17,10)	85,42 (27,06)	87,65 (18,65)	80,25 (22,68)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	23	24	52	54
MW (SD)	2,42 (13,38)	-0,69 (15,91)	9,40 (18,33)	3,70 (19,60)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	F/MF		non-(F/MF)	
	Kinder-Version	Eltern-Version	Kinder-Version	Eltern-Version
	N = 24		N = 54	
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
n	23	24	52	54
LS MW (SE)	-0,72 (3,46)	-0,35 (3,03)	7,69 (1,85)	2,93 (1,75)
95%-KI des LS MW	(-7,96; 6,51)	(-6,63; 5,94)	(3,99; 11,40)	(-0,57; 6,43)
p-Wert	0,8363	0,9099	0,0001	0,0990
Gefühlslage				
Baseline				
n	23	24	52	54
MW (SD)	84,42 (10,07)	89,72 (9,00)	73,00 (15,09)	85,09 (14,10)
Woche 24				
n	24	24	54	54
MW (SD)	82,81 (14,76)	87,78 (12,69)	78,47 (15,07)	88,64 (10,33)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	23	24	52	54
MW (SD)	-1,27 (9,93)	-1,94 (11,03)	6,01 (12,77)	3,55 (12,33)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
n	23	24	52	54
LS MW (SE)	-2,26 (2,40)	-0,14 (1,84)	6,41 (1,58)	3,55 (0,90)
95%-KI des LS MW	(-7,26; 2,73)	(-3,96; 3,69)	(3,24; 9,58)	(1,74; 5,36)
p-Wert	0,3559	0,9406	0,0002	0,0003
Körperliches Wohlbefinden				
Baseline				
n	23	24	52	54
MW (SD)	89,37 (13,29)	94,62 (8,01)	86,32 (12,90)	90,66 (15,03)
Woche 24				
n	24	24	54	54
MW (SD)	92,13 (11,80)	93,40 (14,53)	89,61 (15,49)	91,59 (14,96)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	23	24	52	54
MW (SD)	2,42 (9,45)	-1,22 (10,32)	3,74 (16,01)	0,93 (12,00)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
n	23	24	52	54
LS MW (SE)	0,24 (1,96)	-1,22 (1,72)	3,21 (1,68)	2,39 (1,02)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	F/MF		non-(F/MF)	
	Kinder-Version	Eltern-Version	Kinder-Version	Eltern-Version
	N = 24		N = 54	
95%-KI des LS MW	(-3,84; 4,32)	(-4,90; 2,47)	(-0,16; 6,57)	(0,34; 4,44)
p-Wert	0,9033	0,4916	0,0617	0,0231
Therapiebelastung				
Baseline				
n	23	24	52	54
MW (SD)	78,99 (19,53)	67,13 (23,74)	75,21 (21,96)	70,37 (20,13)
Woche 24				
n	24	24	54	54
MW (SD)	84,26 (20,18)	73,15 (24,72)	80,66 (21,93)	80,45 (19,05)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	23	24	52	54
MW (SD)	5,56 (15,08)	6,02 (18,24)	5,34 (21,73)	10,08 (19,46)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
n	23	24	52	54
LS MW (SE)	2,90 (2,81)	6,71 (2,91)	4,91 (2,43)	8,95 (1,88)
95%-KI des LS MW	(-2,94; 8,73)	(0,69; 12,74)	(0,03; 9,79)	(5,18; 12,72)
p-Wert	0,3136	0,0306	0,0484	<0,0001

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.10.3, Tabelle 1.2.1.10.4, Tabelle 2.2.1.10.3 und Tabelle 2.2.1.10.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-243: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Soziale Einschränkungen		
Baseline		
n	23	52
MW (SD)	71,01 (15,66)	65,20 (20,52)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	75,89 (15,29)	74,43 (15,49)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	23	52
MW (SD)	5,07 (17,73)	10,26 (20,60)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	23	52
LS MW (SE)	3,57 (2,85)	8,79 (2,06)
95%-KI des LS MW	(-2,35; 9,50)	(4,65; 12,94)
p-Wert	0,2241	<0,0001

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.10.3 und Tabelle 2.2.1.10.3 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-244: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung, Schulaktivitäten und Vitalität (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF); Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Subjektive Gesundheitseinschätzung		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	87,04 (14,53)	86,63 (13,54)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	88,43 (14,08)	87,04 (17,77)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	1,39 (11,50)	0,41 (18,31)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	0,46 (1,52)	1,54 (1,50)
95%-KI des LS MW	(-2,68; 3,61)	(-1,47; 4,56)
p-Wert	0,7633	0,3089
Schulaktivitäten		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	85,42 (14,17)	78,24 (18,34)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	84,72 (18,82)	81,79 (16,27)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	-0,69 (17,19)	3,55 (14,53)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	0,87 (2,63)	4,55 (1,54)
95%-KI des LS MW	(-4,61; 6,34)	(1,47; 7,64)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
p-Wert	0,7447	0,0046
Vitalität		
Baseline		
n	24	54
MW (SD)	79,44 (12,73)	75,43 (12,27)
Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	78,06 (15,41)	74,81 (13,56)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	24	54
MW (SD)	-1,39 (12,27)	-0,62 (14,72)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	24	54
LS MW (SE)	0,28 (2,18)	0,68 (1,28)
95%-KI des LS MW	(-4,24; 4,80)	(-1,89; 3,24)
p-Wert	0,8998	0,5975

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie die Punktzahl der jeweiligen CFQ-R Domäne zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.2.1.10.4 und Tabelle 2.2.1.10.4 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-242 bis Tabelle 4-244 stellen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur absoluten Veränderung der mittleren Punktzahl des CFQ-R für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 24 Wochen gegenüber der Baseline unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dar. In allen Domänen konnte die Punktzahl des CFQ-R einen Wert von 0 bis 100 Punkten annehmen, wobei ein hoher Wert einer hohen Lebensqualität entspricht. Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie, waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline größtenteils bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Dennoch konnte unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in fast allen Domänen eine weitere statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline erzielt werden.

In der Domäne Körperbild des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 in der F/MF-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline mit einer mittleren Punktzahl um durchschnittlich 4,59 Punkte ([95%-KI] = [1,03; 8,15]; p = 0,0139) in der Kinder-Version und 3,70 Punkte ([95%-KI] = [0,27; 7,14]; p = 0,0357) in der Eltern-Version des CFQ-R. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe gab es eine statistisch signifikante Verbesserung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Vergleich zu Baseline um durchschnittlich 8,23 Punkte ([95%-KI] = [3,72; 12,73]; p = 0,0006) in der Kinder-Version und 5,04 Punkte ([95%-KI] = [1,23; 8,85]; p = 0,0106) in der Eltern-Version.

In der Domäne Essstörungen des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 keine statistisch signifikante Veränderung der mittleren Punktzahl in der F/MF-Mutationsgruppe, während es in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl um durchschnittlich 7,69 Punkte ([95%-KI] = [3,99; 11,40]; p = 0,0001) in der Kinder-Version und einen numerischen Trend (LS MW = 2,93; [95%-KI] = [-0,57; 6,43]; p = 0,0990) in der Eltern-Version gab.

In der Domäne Gefühlslage des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 keine statistisch signifikante Veränderung der mittleren Punktzahl in der F/MF-Mutationsgruppe, während es in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe sowohl in der Kinder-Version, mit einem LS-Mittelwert von durchschnittlich 6,41 Punkten ([95%-KI] = [3,24; 9,58]; p = 0,0002) als auch in der Eltern-Version, mit einem LS-Mittelwert von durchschnittlich 3,55 Punkten ([95%-KI] = [1,74; 5,36]; p = 0,0003), eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl im Vergleich zu Baseline gab.

In der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 keine statistisch signifikante Veränderung der mittleren Punktzahl in der F/MF-Mutationsgruppe, während es in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl um durchschnittlich 2,39 Punkte ([95%-KI] = [0,34; 4,44]; p = 0,0231) in der Eltern-Version und einen numerischen Trend (LS MW = 3,21; [95%-KI] = [-0,16; 6,57]; p = 0,0617) in der Kinder-Version gab.

In der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 in der F/MF-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Baseline mit einer mittleren Punktzahl um durchschnittlich 6,71 Punkte ([95%-KI] = [0,69; 12,74]; p = 0,0306) in der Eltern-Version. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe gab es eine statistisch signifikante Verbesserung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Vergleich zu Baseline um durchschnittlich 4,91 Punkte ([95%-KI] = [0,03; 9,79]; p = 0,0484) in der Kinder-Version und 8,95 Punkte ([95%-KI] = [5,18; 12,72]; p <0,0001) in der Eltern-Version.

In der Domäne Soziale Einschränkungen (nur Kinder-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 in der F/MF-Mutationsgruppe keine statistisch signifikante Veränderung, während es in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch

signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl um durchschnittlich 8,79 Punkte ([95%-KI] = [4,65; 12,94]; p <0,0001) gab.

In den Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung (nur Eltern-Version) und Vitalität (nur Eltern-Version) gab es in beiden Mutationsgruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen der mittleren Punktzahlen des CFQ-R nach 24 Wochen gegenüber der Baseline. Dabei ist zu beachten, dass die mittleren Punktzahlen bereits zu Baseline nah am Maximalwert der beiden Domäne von 100 Punkten lagen, was bereits eine hohe Lebensqualität in den Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung und Vitalität anzeigt.

In der Domäne Schulaktivitäten (nur Eltern-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline keine statistisch signifikante Veränderung in der F/MF-Mutationsgruppe, während es in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl um durchschnittlich 4,55 Punkte ([95%-KI] = [1,47; 7,64] p = 0,0046) gab.

Insgesamt ergeben sich in fast allen Domänen Verbesserungen (in der Domäne Vitalität blieb die Punktzahl in beiden Mutationsgruppen stabil, in den Domänen Gefühlslage (Kinder-Version) und Essstörungen (Eltern-Version) verringerte sich die mittlere Punktzahl der F/MF Mutationsgruppe leicht). In der F/MF-Mutationsgruppe konnten in zwei Domänen und in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe in sieben Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R signifikante Vorteile durch die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gezeigt werden, was ein beachtliches Ergebnis vor dem Hintergrund der hohen Baseline-Werte darstellt.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline

Tabelle 4-245: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen Körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und Subjektive Gesundheitseinschätzung (Kinder-Version und Eltern Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**Kinder-Version**	**Eltern-Version**
	D-IVA/TEZ/VNZ	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 75	N = 75
Körperliches Wohlbefinden		
Baseline der Hauptstudie		
n	72	75
MW (SD)	87,4 (12,8)	91,7 (13,5)

Verlängerungsstudie VX22-121-106	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75	N = 75
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	66	65
MW (SD)	92,6 (14,4)	93,2 (13,8)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	63	65
MW (SD)	4,0 (15,0)	0,4 (13,1)
Vitalität		
Baseline der Hauptstudie		
n	0	75
MW (SD)	NA	76,4 (12,4)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	1	65
MW (SD)	50,0 (NA)	78,9 (14,3)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	0	65
MW (SD)	NA	1,4 (15,2)
Gefühlslage		
Baseline der Hauptstudie		
n	72	75
MW (SD)	76,4 (14,9)	86,3 (13,1)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	66	65
MW (SD)	81,6 (13,7)	88,7 (12,0)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	63	65
MW (SD)	4,3 (14,5)	1,2 (12,3)
Körperbild		
Baseline der Hauptstudie		
n	72	75
MW (SD)	82,7 (23,9)	79,6 (26,4)

Verlängerungsstudie VX22-121-106	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75	N = 75
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	66	65
MW (SD)	88,4 (19,9)	84,6 (22,5)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	63	65
MW (SD)	2,5 (18,6)	1,6 (22,1)
Essstörungen		
Baseline der Hauptstudie		
n	72	75
MW (SD)	81,2 (21,7)	78,9 (25,9)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	66	65
MW (SD)	87,5 (20,9)	86,4 (21,0)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	63	65
MW (SD)	7,1 (18,5)	5,4 (22,5)
Therapiebelastung		
Baseline der Hauptstudie		
n	72	75
MW (SD)	76,5 (21,1)	68,9 (21,3)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	66	65
MW (SD)	82,0 (16,6)	80,9 (19,2)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	63	65
MW (SD)	5,0 (22,1)	11,3 (20,0)
Subjektiven Gesundheitseinschätzung		
Baseline der Hauptstudie		
n	0	75
MW (SD)	NA	86,8 (13,4)

Verlängerungsstudie VX22-121-106	Kinder-Version	Eltern-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75	N = 75
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1		
Woche 96		
n	1	65
MW (SD)	77,8 (NA)	86,0 (17,8)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96		
n	0	65
MW (SD)	NA	-2,1 (16,1)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Die Domänen Subjektive Gesundheitseinschätzung und Vitalität sind dabei nicht in der Version für Kinder im Alter von 6-13 Jahren enthalten und wurde daher nicht von allen Patientinnen und Patienten zu Baseline der Hauptstudie ausgefüllt. Mit steigendem Alter wechselten jedoch immer mehr Patienten auf die Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und füllten damit auch die entsprechenden Fragen zu diesen Domänen aus.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

NA: Nicht verfügbar.

Quelle: Tabelle 14.2.4.4c1a und 14.2.4.5c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

Tabelle 4-246: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domänen Rollenfunktion und soziale Einschränkungen (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	Kinder-Version
	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75
Rollenfunktion	
Baseline der Hauptstudie	
n	0
MW (SD)	NA

Verlängerungsstudie VX22-121-106	Kinder-Version D-IVA/TEZ/VNZ N = 75
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	1
MW (SD)	66,7 (NA)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	0
MW (SD)	NA
Soziale Einschränkungen	
Baseline der Hauptstudie	
n	72
MW (SD)	66,8 (19,6)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	66
MW (SD)	74,4 (16,1)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	63
MW (SD)	5,2 (17,3)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Die Domäne Rollenfunktion ist dabei nicht in der Version für Kinder im Alter von 6-13 Jahren enthalten und wurde daher nicht von allen Patientinnen und Patienten zu Baseline der Hauptstudie ausgefüllt. Mit steigendem Alter wechselten jedoch immer mehr Patienten auf die Version für Jugendliche/Erwachsene ab 14 Jahren und füllten damit auch die entsprechenden Fragen zu dieser Domäne aus.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

NA: Nicht verfügbar.

Quelle: Tabelle 14.2.4.4c1a und 14.2.4.5c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

Tabelle 4-247: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**Eltern-Version**
	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 75
Schulaktivitäten	
Baseline der Hauptstudie	
n	75
MW (SD)	80,0 (17,4)
Verlängerungsstudie VX22-121-106, Teil A, Kohorte 1	
Woche 96	
n	65
MW (SD)	81,8 (15,6)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96	
n	65
MW (SD)	0,6 (16,4)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Hauptstudie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1 der Hauptstudie, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.

Die in der Hauptstudie verwendete Version und das Format des CFQ-R richteten sich nach dem Alter der Patientin bzw. des Patienten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. Bei der Visite an Tag 1 von Teil A der Verlängerungsstudie füllten die Patientinnen und Patienten dieselbe Version des CFQ-R aus, die bereits in der Hauptstudie verwendet wurde. Bei allen nachfolgenden Visiten füllten die Patientinnen und Patienten die jeweils altersentsprechende Version des CFQ-R aus, basierend auf dem Alter zum Zeitpunkt der jeweiligen Visite. Die Domäne Schulaktivitäten ist nur in der Eltern-Version für Kinder bis 13 Jahre enthalten.

Für jede Domäne kann die Punktzahl Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einer geringeren Symptomatik entsprechen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

NA: Nicht verfügbar.

Quelle: Tabelle 14.2.4.4c1a und 14.2.4.5c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

In Tabelle 4-245 bis Tabelle 4-247 sind die Ergebnisse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R (Kinder-Version und Eltern-Version) für die Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) gegenüber Baseline der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ dargestellt.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudie lagen die mittleren CFQ-R-Punktzahlen in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, subjektive

Gesundheitseinschätzung und Schulaktivitäten (Eltern-Version) mit 76,4 bis 87,4 Punkten in der Kinder-Version und 76,4 bis 91,7 Punkten in der Eltern-Version zu Baseline bereits auf einem hohen Niveau und nahe am jeweiligen Maximalwert von 100 Punkten. Dies weist auf eine bereits zu Studienbeginn ausgeprägte gesundheitsbezogene Lebensqualität hin und begrenzt den Spielraum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf.

Unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ konnte diese hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrechterhalten werden. Entsprechend betrugen die mittleren Punktzahlen in den Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Schulaktivitäten (nur Eltern-Version) auch zu Woche 96 der Verlängerungsstudie durchgehend mindestens 80 Punkte.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1 und 2.2.2) für die Domänen Körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Schulaktivitäten (nur Eltern-Version).

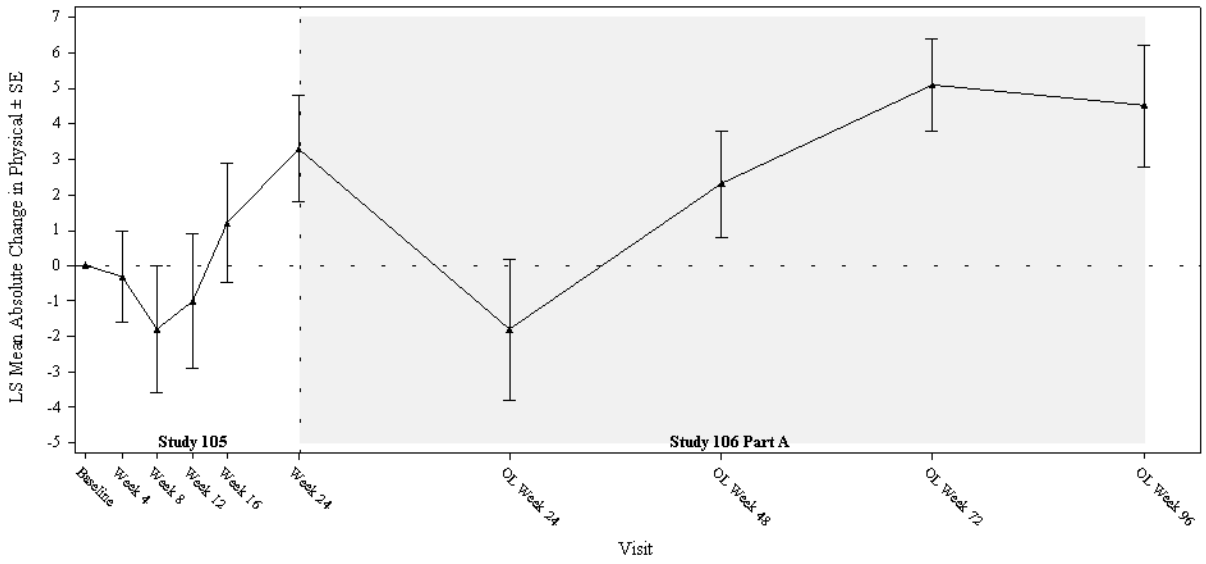


Abbildung 4-121: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

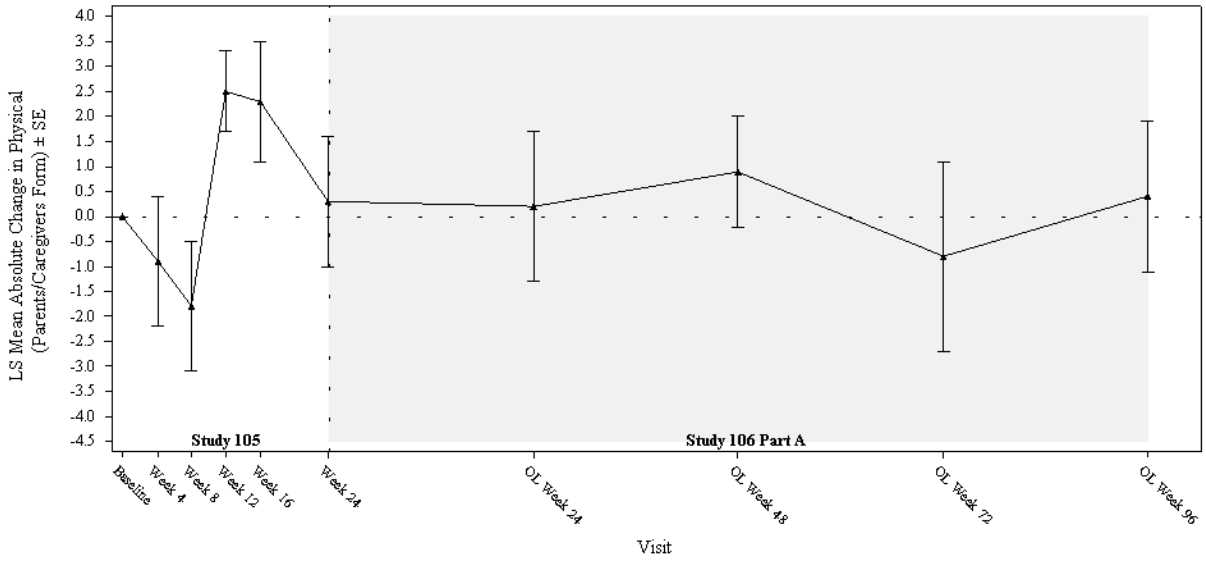


Abbildung 4-122: Absolute Veränderung der Domäne Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

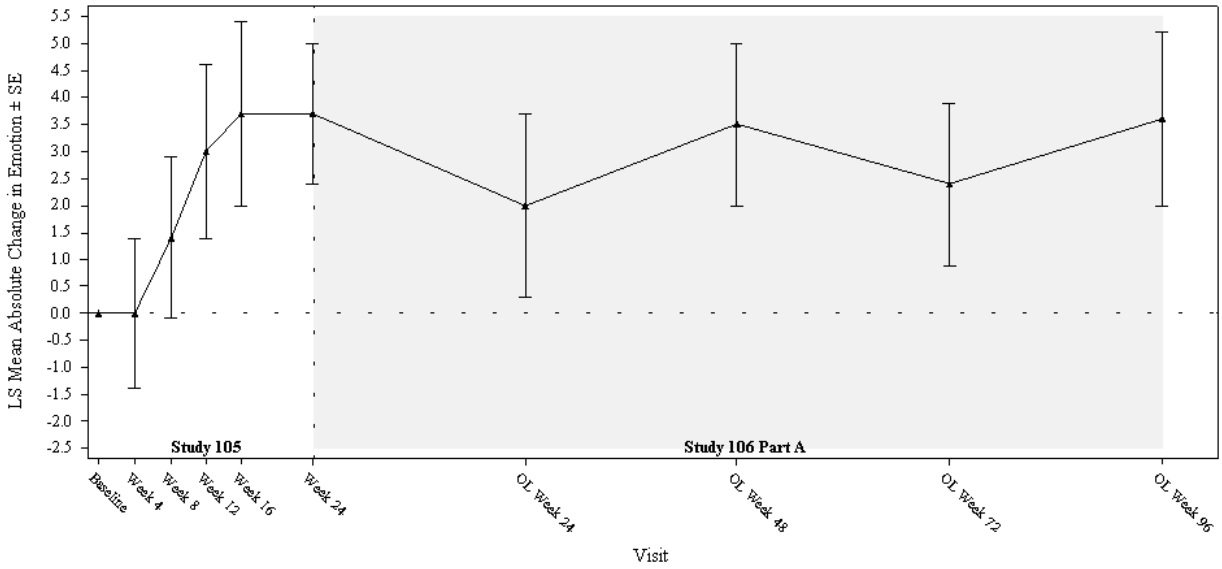


Abbildung 4-123: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

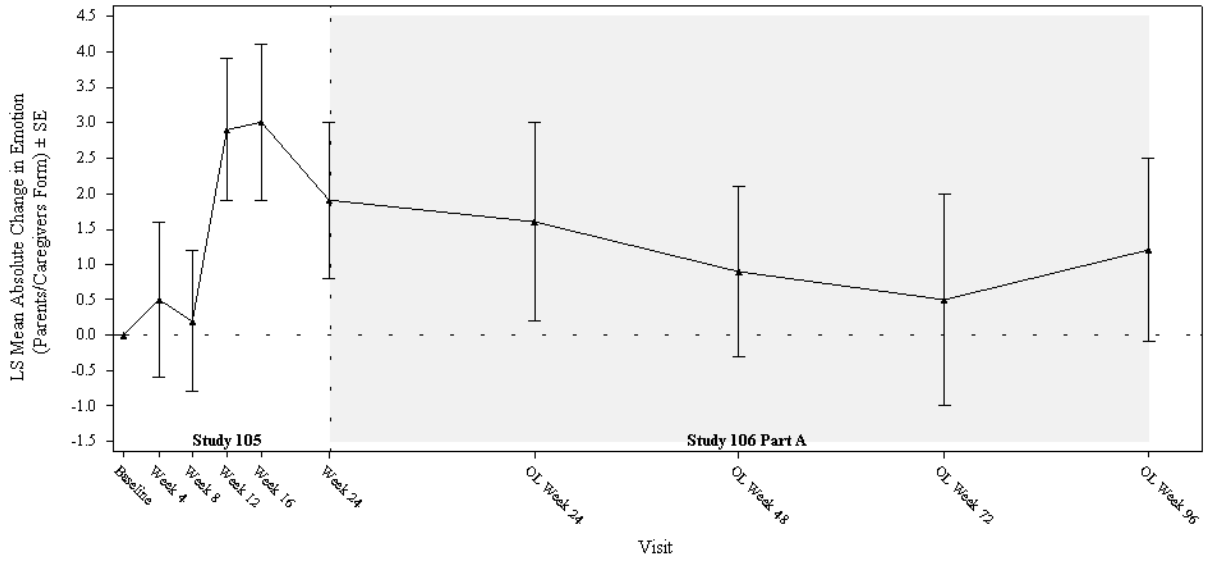


Abbildung 4-124: Absolute Veränderung der Domäne Gefühlslage des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

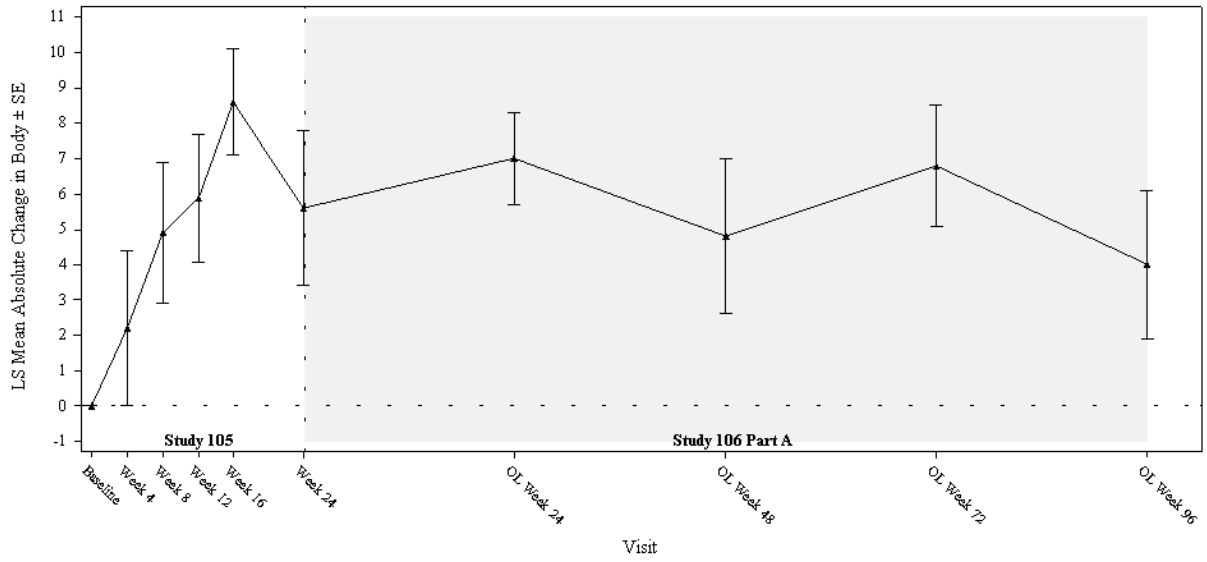


Abbildung 4-125: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

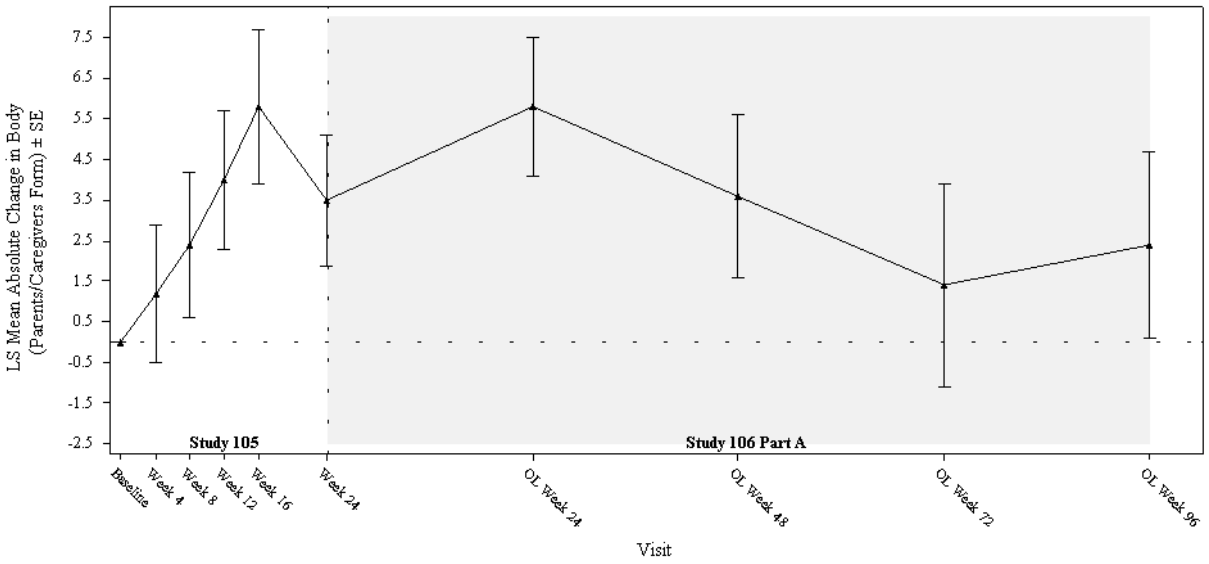


Abbildung 4-126: Absolute Veränderung der Domäne Körperbild des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

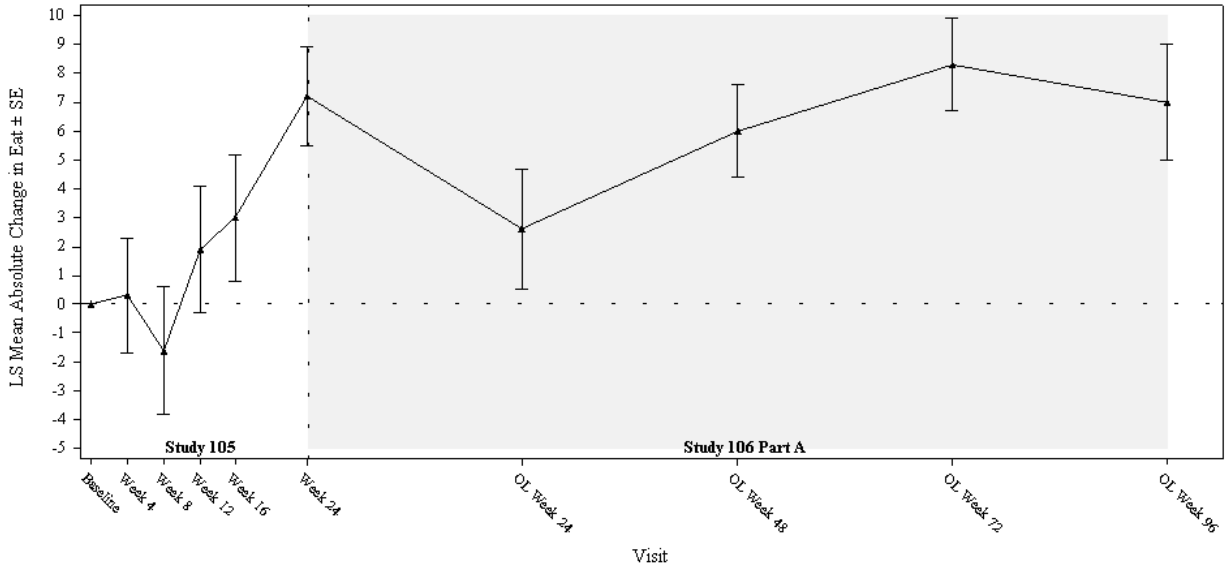


Abbildung 4-127: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

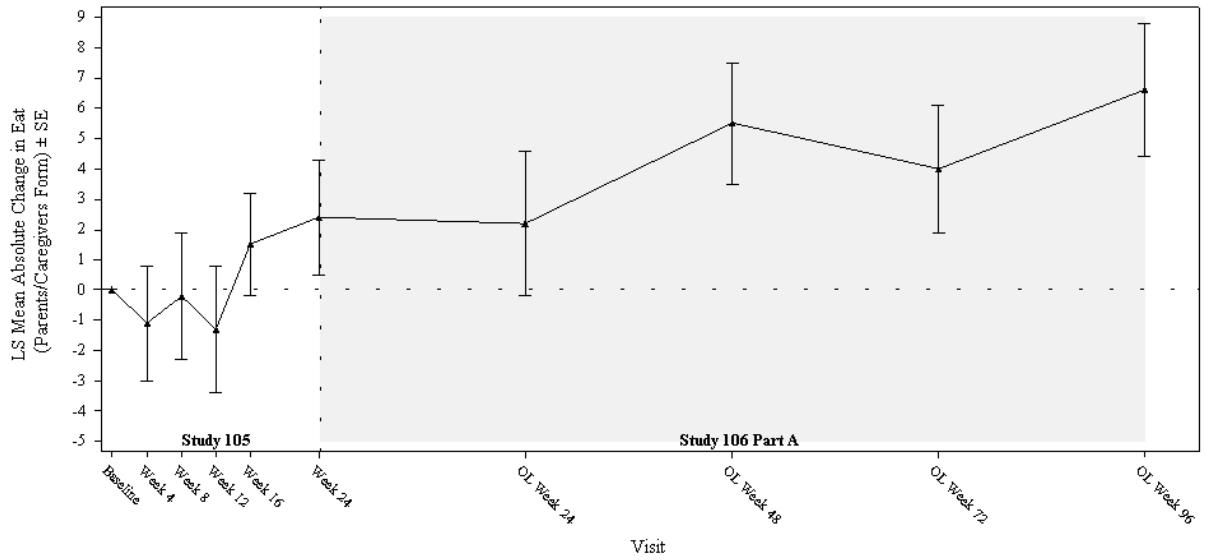


Abbildung 4-128: Absolute Veränderung der Domäne Essstörungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

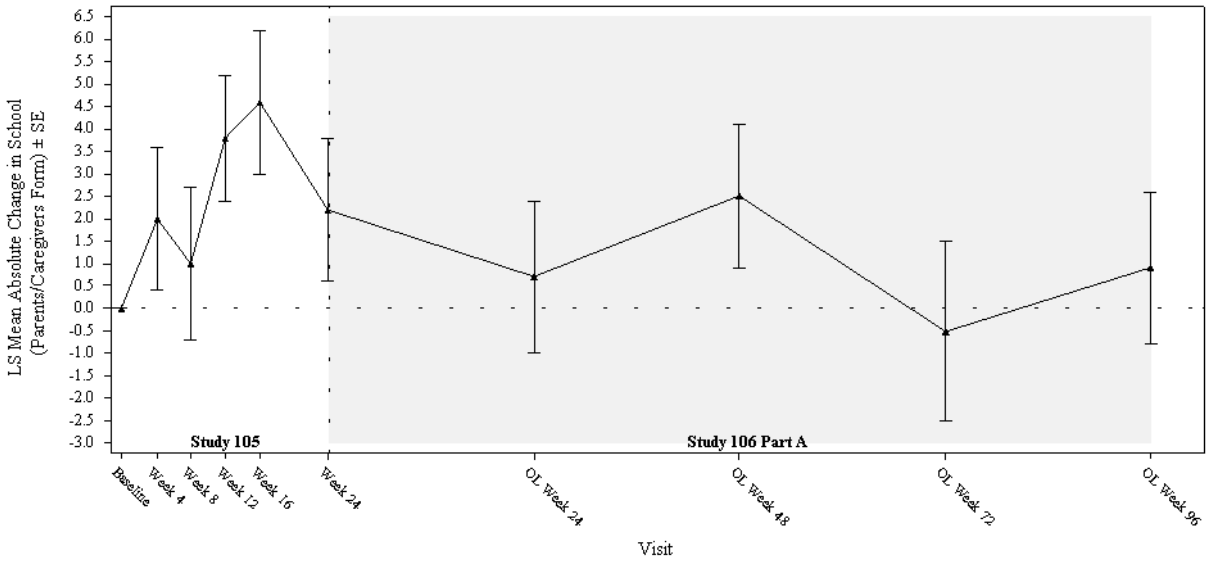


Abbildung 4-129: Absolute Veränderung der Domäne Schulaktivitäten des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

In der Domäne Vitalität lag die mittlere Punktzahl zu Woche 96 in der Eltern-Version bei 78,9 Punkten. Für diese Domäne lag in der Kinder-Version lediglich ein Einzelwert zu

Woche 96 vor (50,0 Punkte), für den kein entsprechender Baseline-Wert verfügbar war, da diese Domäne erst für Jugendliche/Erwachsene ab einem Alter von mindestens 14 Jahren auszufüllen war. In der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung betrug die mittlere Punktzahl zu Woche 96 in der Eltern-Version 86,0 Punkte. Auch hier lag in der Kinder-Version lediglich ein Einzelwert vor (77,8 Punkte), ohne verfügbaren Baseline-Wert. Gleiches gilt für die Kinder-Version in der Domäne Rollenfunktion (66,7 Punkte). In der Domäne soziale Einschränkungen (Kinder-Version) lag der Mittelwert zu Baseline bei 66,8 Punkten und stieg zu Woche 96 auf 74,4 Punkte.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 2.2.1 und 2.2.2) für die Domänen Vitalität (nur Eltern-Version), subjektive Gesundheitseinschätzung (nur Eltern-Version) und Soziale Einschränkungen (nur Kinder-Version).

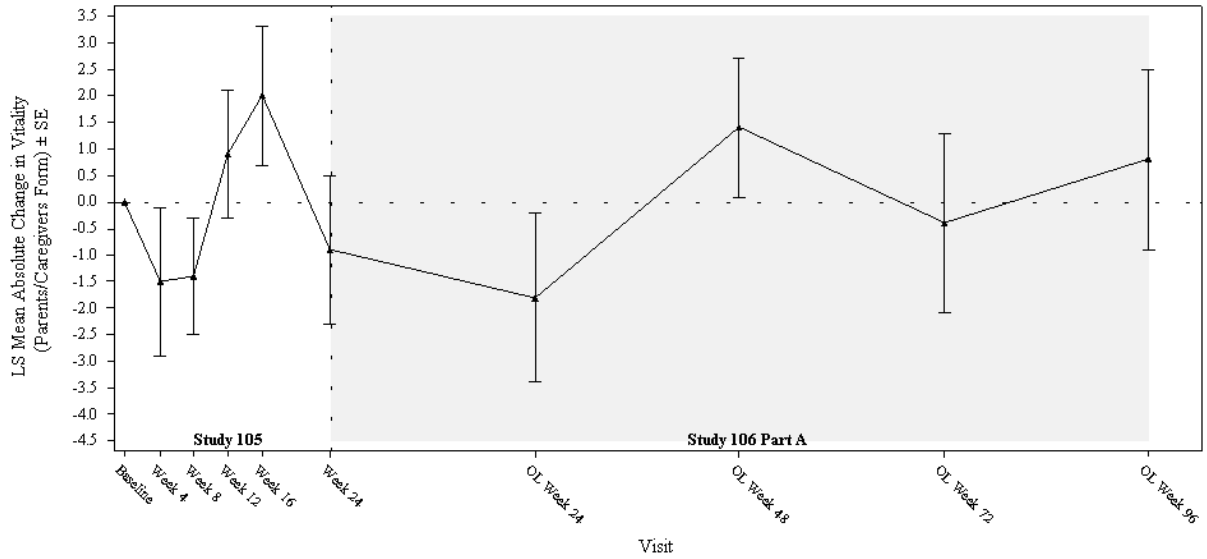


Abbildung 4-130: Absolute Veränderung der Domäne Vitalität des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

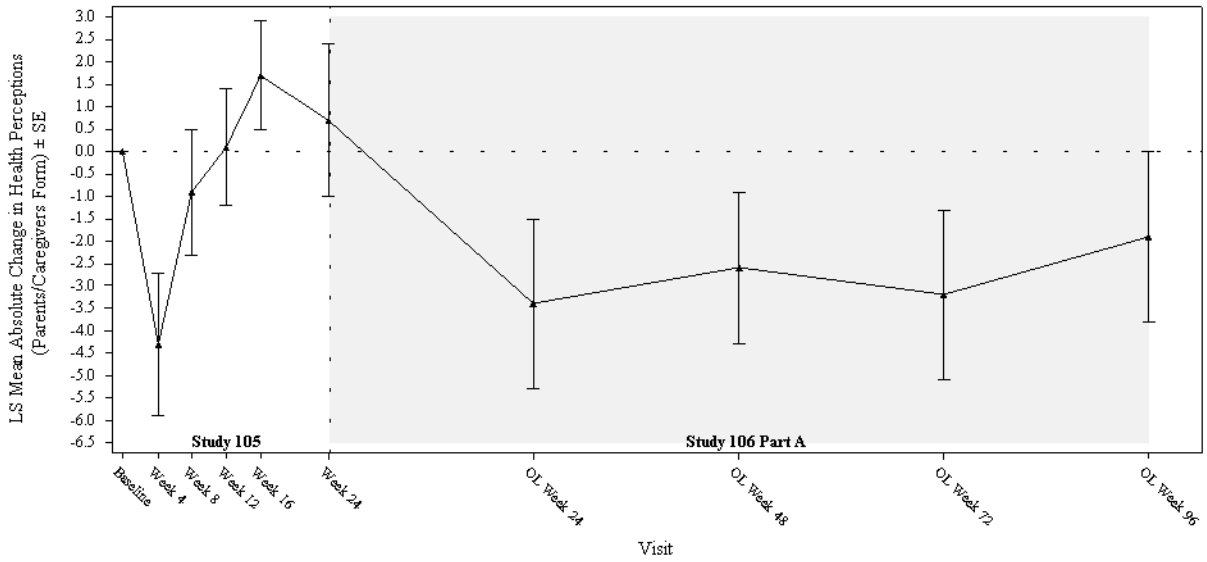


Abbildung 4-131: Absolute Veränderung der Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

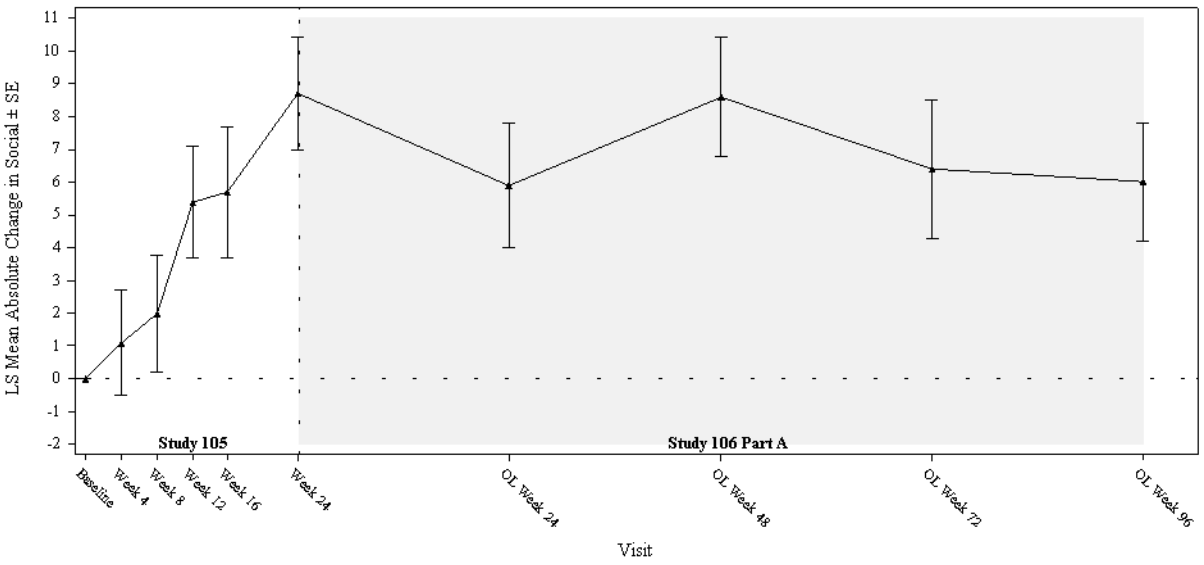


Abbildung 4-132: Absolute Veränderung der Domäne Soziale Einschränkungen des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

In der Domäne Therapiebelastung lagen die mittleren Punktzahlen zu Baseline der Hauptstudie bei 76,5 Punkten in der Kinder-Version und 68,9 Punkten in der Eltern-Version. Bereits zu

Woche 24 der Hauptstudie zeigte sich während der Behandlungsphase ein Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie (siehe Tabelle 4-239). Dieser Vorteil bestätigt sich auch unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. So lagen die mittleren Punktzahlen zu Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A, Kohorte 1) bei 82,0 Punkten in der Kinder-Version und 80,9 Punkten in der Eltern-Version. Dies entspricht einer absoluten Zunahme der mittleren Punktzahl um 5,9 Punkte (SD = 22,1) bzw. 11,3 Punkte (SD = 20,0). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die reduzierte Einnahmefrequenz auch langfristig mit einer geringeren Therapielast für die Patientinnen und Patienten einhergeht, was insbesondere für Kinder und ihre Familien von besonderer Relevanz ist.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der CFQ-R-Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version und Eltern-Version) im Studienverlauf gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G, Tabelle 2.2.1 und 2.2.2).

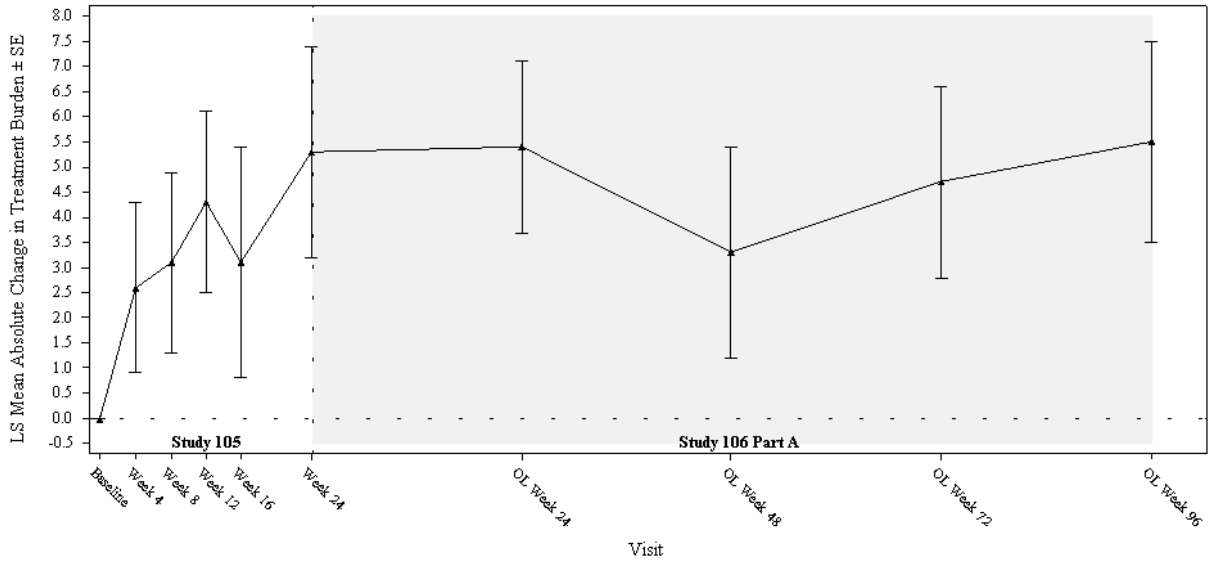


Abbildung 4-133: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Kinder-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

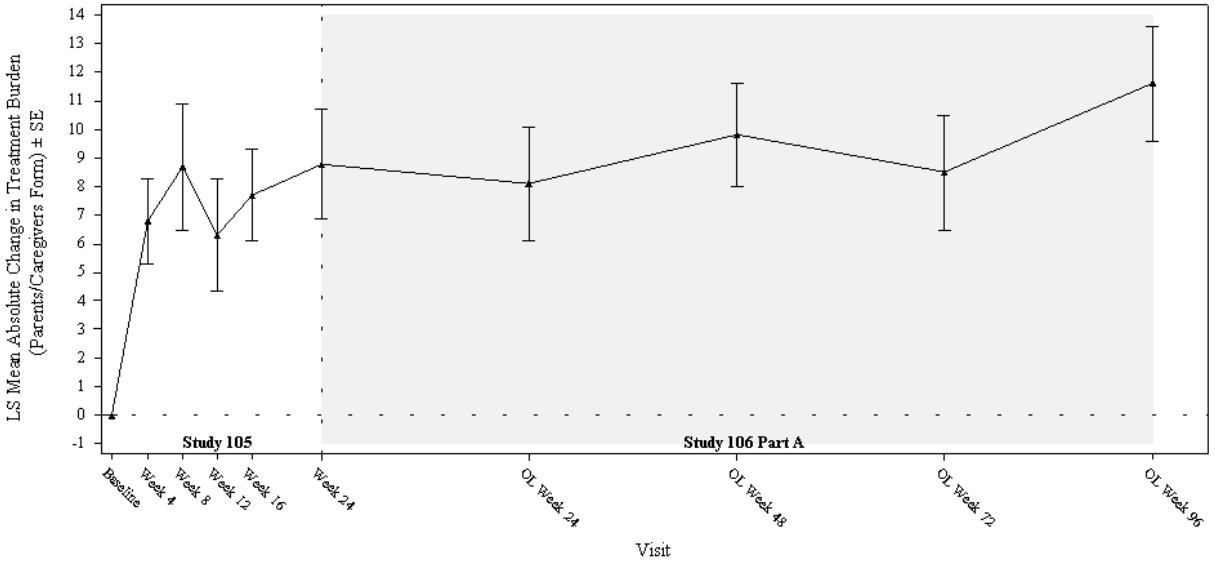


Abbildung 4-134: Absolute Veränderung der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie (Eltern-Version) - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))
Quelle: Abbildung 14.2.4.2c1a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239)

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ auf einem hohen Niveau erhalten bleibt. Für Domänen, in denen lediglich Einzelwerte ohne entsprechenden Baseline-Bezug vorlagen, ist eine Bewertung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nicht möglich.

4.3.2.3.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-248: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 erhoben und operationalisiert. Der TSQM ist ein standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation. Alle Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung nach Aufklärung innerhalb der Hauptstudien <18 Jahre alt waren wurden angewiesen, den TSQM-Fragebogen im Rahmen der Visite zu Tag 1, Woche 24 (±5 Tage), Woche 48 (±5 Tage) und Woche 96 (±5 Tage) sowie

Studie	Operationalisierung
	bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung und zur Safety-Follow-Up-Visite auf der Grundlage ihrer Erfahrungen mit ihrem aktuellen Medikationsschema bezogen auf die vergangenen 2 bis 3 Wochen auszufüllen. Wenn das Studienmedikament in diesem Zeitraum nicht eingenommen wurde, sollten die Antworten auf ihren Erfahrungen mit ihrem aktuellen Medikationsschema basieren. Der TSQM konnte bis zu 5 Tage vor der Visite und musste spätestens vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Mittels des TSQM wurde die Patientenzufriedenheit anhand von insgesamt 14 Fragen in vier Domänen erfasst: • Wirksamkeit (Fragen 1, 2, 3), • Nebenwirkungen (Fragen 4, 5, 6, 7, 8), • Anwenderfreundlichkeit (Fragen 9, 10, 11), • Gesamtzufriedenheit (Fragen 12, 13, 14). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer höheren Patientenzufriedenheit. Für alle Domänen des TSQM werden die absoluten Werte zu Baseline der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und zu Woche 96 der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sowie die Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96 der Verlängerungsstudie deskriptiv dargestellt. Die Analyse beruht auf dem OL-FAS (Teil A) für Patientinnen und Patienten zwischen ≥12 und <18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung innerhalb der Hauptstudien. Die Baseline der Hauptstudie wurde definiert als der letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie. Die Analyse der absoluten Veränderung gegenüber Baseline der Hauptstudie wurde zusätzlich mittels der MMRM-Methode durchgeführt. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der MMRM-Analyse nur für die Domäne Anwenderfreundlichkeit dargestellt, während die Ergebnisse der anderen Domänen des TSQM in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten sind. Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien (Baseline der Hauptstudien bis Woche 52 der Hauptstudien) wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien angewendet und basierte auf dem FAS der Hauptstudien für Patientinnen und Patienten zwischen ≥12 und <18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung innerhalb der Hauptstudien. Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Woche 52 der Hauptstudien (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie) basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) für Patientinnen und Patienten zwischen ≥12 und <18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung innerhalb der Hauptstudien und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM der Patientinnen und Patienten mit non-(F/MF)-Genotyp (aus der Hauptstudie VX20-121-103) wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen. Für die MMRM-Analyse wurden die Daten von allen vorhandenen Studienzeitpunkten bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie in die Modellierung einbezogen. Für die Freiheitsgrade im Nenner wurde eine Kenward-Roger-Approximation verwendet. Eine unstrukturierte Kovarianzstruktur wurde zur Modellierung der Fehler innerhalb der Subjekte verwendet. Die absolute Veränderung gegenüber Baseline wurde anhand der LS-Schätzer aus dem MMRM berechnet. • Sowohl für die MMRM-Analyse als auch für die deskriptive Darstellung sind die folgenden vier Behandlungsgruppen dargestellt: Patientinnen und Patienten, die in der

Studie	Operationalisierung
	Hauptstudie VX20-121-102 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-102 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die in der Hauptstudie VX20-121-103 IVA/TEZ/ELX und ab Eintritt in die Verlängerungsstudie D-IVA/TEZ/VNZ erhielten, • Patientinnen und Patienten, die bereits in der Hauptstudie VX20-121-103 D-IVA/TEZ/VNZ erhielten. Zusätzlich wird in diesem Abschnitt die absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudien für die vier Domänen grafisch dargestellt. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM im Studienverlauf ist in den Zusatzanalysen im Anhang 4-G enthalten.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Tabelle 4-249: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline der Hauptstudie (deskriptiv) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS, Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 22	N = 23	N = 33	N = 31
Wirksamkeit				
Baseline der Hauptstudie				
n	22	22	31	28
MW (SD)	80,6 (13,7)	79,3 (28,4)	81,9 (17,1)	81,9 (15,8)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	21	23	33	29
MW (SD)	86,5 (13,6)	87,2 (20,1)	90,4 (17,4)	88,3 (20,1)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	21	22	31	26
MW (SD)	6,3 (15,5)	9,1 (24,5)	7,9 (21,9)	6,2 (23,3)
Nebenwirkungen				
Baseline der Hauptstudie				
n	22	21	31	28
MW (SD)	97,2 (12,0)	98,5 (4,4)	100,0 (0,0)	96,2 (12,5)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	21	23	33	29
MW (SD)	94,3 (15,4)	92,4 (17,5)	99,1 (5,4)	99,8 (1,2)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	21	21	31	26
MW (SD)	-2,7 (20,6)	-5,4 (15,8)	-1,0 (5,6)	0,7 (3,7)
Anwenderfreundlichkeit				
Baseline der Hauptstudie				
n	22	22	31	27
MW (SD)	76,8 (13,9)	83,8 (15,2)	83,0 (15,0)	84,4 (14,6)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
	N = 22	N = 23	N = 33	N = 31
n	21	23	33	29
MW (SD)	83,9 (13,6)	91,1 (13,1)	89,7 (13,0)	90,8 (11,4)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	21	22	31	26
MW (SD)	6,9 (16,0)	6,8 (19,6)	6,5 (16,7)	6,4 (17,3)
Gesamtzufriedenheit				
Baseline der Hauptstudie				
n	22	22	31	28
MW (SD)	81,8 (16,0)	88,0 (13,7)	86,4 (13,1)	87,7 (14,4)
Verlängerungsstudie VX20-121-104, Teil A				
Woche 96				
n	21	23	33	29
MW (SD)	92,2 (10,6)	89,1 (15,8)	93,1 (12,4)	94,8 (8,5)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	21	22	31	26
MW (SD)	10,2 (15,4)	2,9 (18,7)	6,2 (16,6)	7,1 (13,7)

N ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten im OL-FAS, die zum Zeitpunkt der Einwilligung innerhalb der Hauptstudien <18 Jahre und ≥12 Jahre alt waren.

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.7.1a und 14.2.7.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In der Tabelle 4-174 sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 für die Domänen Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit dargestellt. Die Punktzahl in jeder Domäne kann Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei eine höhere Punktzahl einer höheren Patientenzufriedenheit entspricht.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien lagen die mittleren TSQM-Punktzahlen zu Baseline mit 76,8 bis 100,0 Punkten bereits auf einem hohen Niveau und nahe am jeweiligen Maximalwert von 100 Punkten bzw. erreichten diesen Maximalwert. Dies weist auf eine bereits zu Studienbeginn

ausgeprägte gesundheitsbezogene Lebensqualität hin. Unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ konnte dieses hohe Ausgangsniveau aufrechterhalten oder sogar weiter verbessert werden. Entsprechend betrugen die mittleren Punktzahlen aller Domänen des TSQM zu Woche 96 der Verlängerungsstudie durchgehend mindestens 80 Punkte.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline (vgl. Anhang 4-G Tabelle 14.2.7.3a.ph und 14.2.7.4a.ph) für die Domänen Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Gesamtzufriedenheit.

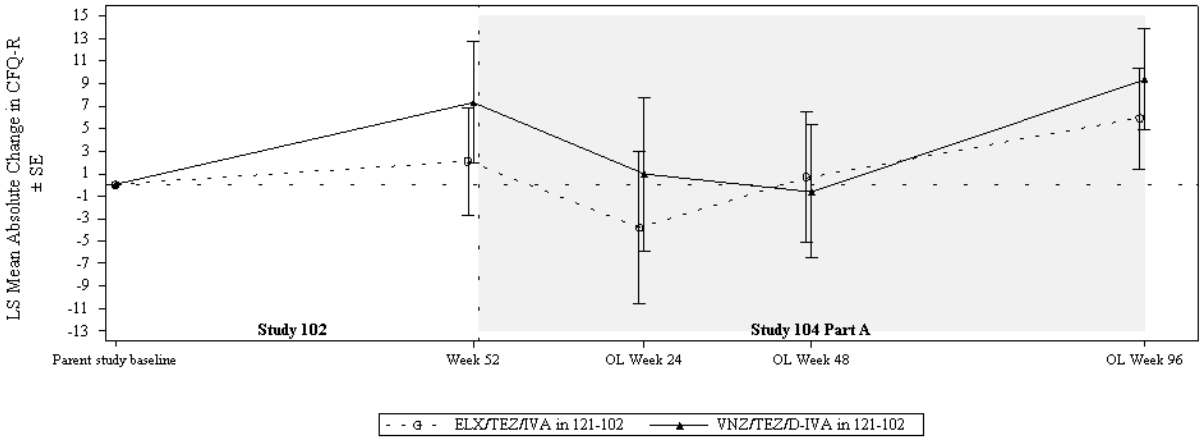


Abbildung 4-135: Absolute Veränderung der Domäne Wirksamkeit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.7.3a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

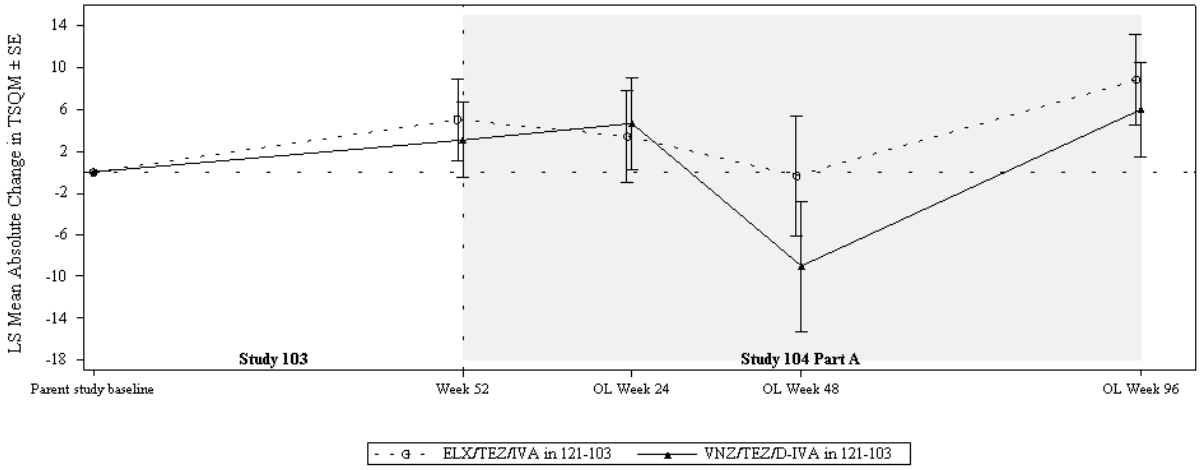


Abbildung 4-136: Absolute Veränderung der Domäne Wirksamkeit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

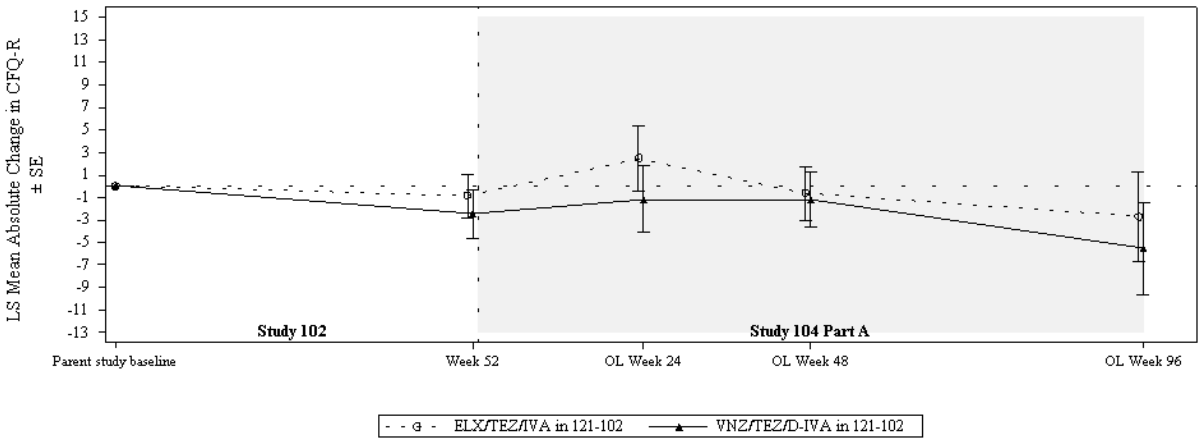


Abbildung 4-137: Absolute Veränderung der Domäne Nebenwirkungen des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.7.3a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

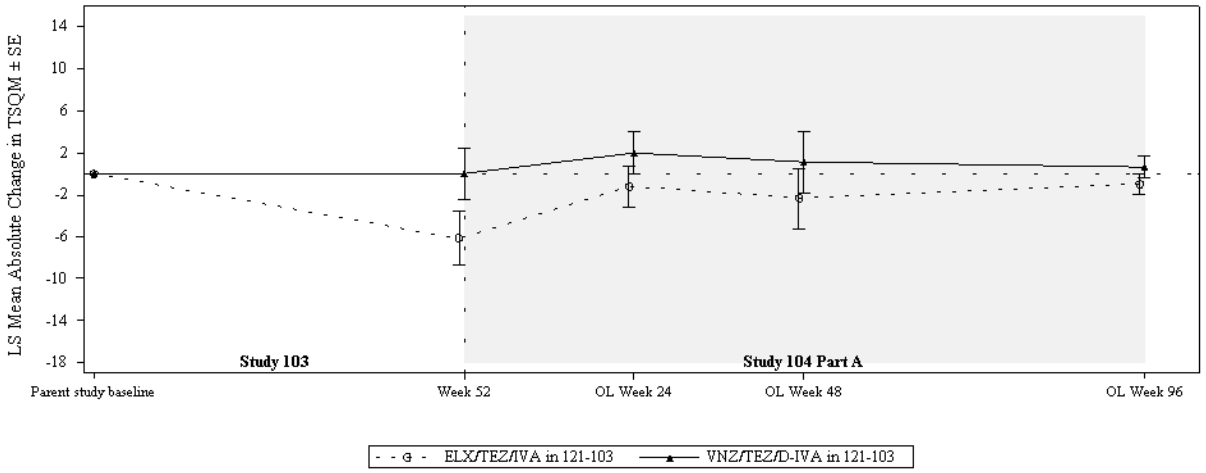


Abbildung 4-138: Absolute Veränderung der Domäne Nebenwirkungen des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

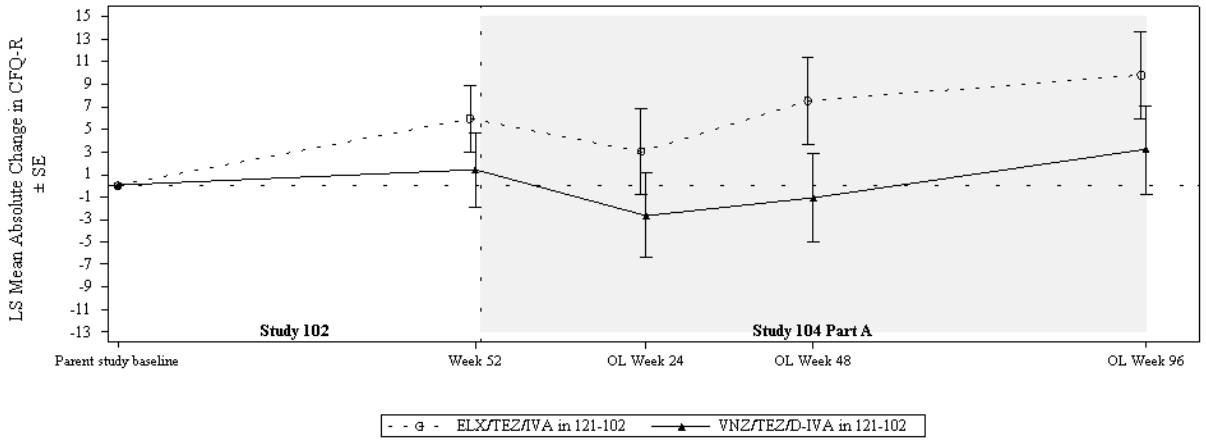


Abbildung 4-139: Absolute Veränderung der Domäne Gesamtzufriedenheit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.7.3a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

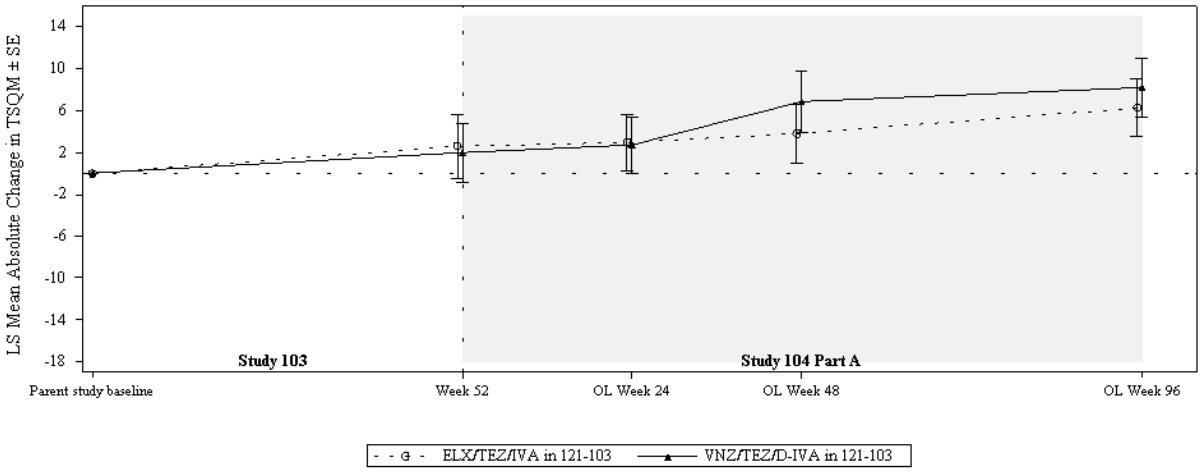


Abbildung 4-140: Absolute Veränderung der Domäne Gesamtzufriedenheit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

In der Domäne Anwenderfreundlichkeit lagen die mittleren Punktzahlen zu Baseline der Hauptstudien zwischen 76,8 und 84,4 Punkten. Aufgrund der Verblindung in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in den Hauptstudien nicht untersucht werden. In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, zeigte sich in der Domäne Anwenderfreundlichkeit zu Woche 96 eine Verbesserung der mittleren Punktzahlen auf 83,9 bis 91,1 Punkte. Dies entspricht einer absoluten Zunahme der mittleren Punktzahl von 6,4 Punkten (SD = 17,3) bis 6,9 Punkten (SD = 16,0) und zeigt, dass die reduzierte Einnahmefrequenz mit einer höher wahrgenommenen Anwenderfreundlichkeit einhergeht.

Diese Verbesserung in der Domäne Anwenderfreundlichkeit nach Umstellung auf die einmal tägliche Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde auch durch die MMRM-Analyse bestätigt (siehe Tabelle 4-250).

Tabelle 4-250: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM gegenüber Baseline der Hauptstudie (MMRM) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS, Patientinnen und Patienten ≥12 und <18 Jahre; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103	
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103
Anwenderfreundlichkeit				
Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudie				
N	31	26	38	41
Baseline der Hauptstudie				
n	31	25	35	37
MW (SD)	78,7 (14,8)	83,1 (15,5)	82,2 (15,4)	83,0 (16,2)
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 52				
n	28	22	31	35
LS MW (SE)	3,4 (3,3)	3,7 (3,6)	2,0 (3,0)	0,0 (2,8)
95%-KI des LS MW	(-3,2; 9,9)	(-3,6; 11,1)	(-4,0; 8,1)	(-5,7; 5,7)
Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Teil A)				
N	22	23	33	31
Absolute Veränderung zwischen Baseline der Hauptstudie und Woche 96				
n	21	21	29	26
LS MW (SE)	6,5 (3,9)	6,9 (3,9)	7,1 (3,3)	6,7 (3,4)
95%-KI des LS MW	(-1,3; 14,3)	(-1,0; 14,8)	(0,4; 13,7)	(-0,2; 13,5)

Die Baseline der Hauptstudie ist definiert als letzte Wert vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Hauptstudie.

Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 96 der Verlängerungsstudie (Teil A).

Für den Wirksamkeitszeitraum der Hauptstudien, wurde die MMRM-Methode entsprechend der Operationalisierung in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 durchgeführt.

Für den Wirksamkeitszeitraum der Verlängerungsstudie (Woche 52 der Hauptstudien (entspricht Tag 1 der Verlängerungsstudie) bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie) basierte das MMRM-Modell auf dem OL-FAS (Teil A) für Patientinnen und Patienten zwischen ≥12 und <18 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligung innerhalb der Hauptstudien und enthielt die Behandlung (entsprechend der Randomisierung in den Hauptstudien), Visite und Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie FEV_1% zu Baseline der Hauptstudie und Schweißchloridkonzentration zu Baseline der Hauptstudie als kontinuierliche Kovariablen. Für die Analyse der absoluten Veränderung der Punktzahl des TSQM der Patientinnen und Patienten mit non-(F/MF)-Genotyp (aus der Hauptstudie VX20-121-103) wurde der Genotyp (F/F, F/G, F/RF sowie IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) als zusätzlicher fester Effekt in das MMRM-Modell aufgenommen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.2.7.3a.ph und Tabelle 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

In Tabelle 4-250 sind die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM zu Woche 52 der Hauptstudien sowie zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 dargestellt. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Der Mittelwert der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-102 betrug 78,7 Punkte (SD = 14,8) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 83,1 Punkte (SD = 15,5) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren. Zu Baseline der Hauptstudie VX20-121-103 betrug der Mittelwert der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM 82,2 Punkte (SD = 15,4) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, und 83,0 Punkte (SD = 16,2) bei den Studienteilnehmenden, die in der Hauptstudie mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt worden waren.

Zu Woche 52 der Hauptstudie VX20-121-102 zeigte die MMRM-Analyse eine absolute Verbesserung der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM mit einem LS-Mittelwert von 3,4 Punkten ([95%-KI] = [-3,2; 9,9]) unter IVA/TEZ/ELX und von 3,7 Punkten ([95%-KI] = [-3,6; 11,1]) unter D-IVA/TEZ/VNZ. In der Hauptstudie VX20-121-103 zeigte die MMRM-Analyse zu Woche 52 eine absolute Veränderung der mittleren Punktzahl mit einem LS-Mittelwert von 2,0 Punkten ([95%-KI] = [-4,0; 8,1]) unter IVA/TEZ/ELX und keine Veränderung der mittleren Punktzahl unter D-IVA/TEZ/VNZ (LS-Mittelwert = 0,0; [95%-KI] = [-5,7; 5,7]).

Aufgrund der Verblindung in den beiden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in den Hauptstudien nicht untersucht werden. In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, zeigte sich konsistent für alle Patientinnen und Patienten zu Woche 96 eine deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahlen in der Domäne Anwenderfreundlichkeit mit LS-Mittelwerten von 6,5 Punkten ([95%-KI] = [-1,3; 14,3]) bis 7,1 Punkten ([95%-KI] = [0,4; 13,7]).

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zur absoluten Veränderung in der TSQM-Domäne Anwenderfreundlichkeit im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline sind nachfolgend grafisch dargestellt (vgl. Anhang 4-G Tabelle 14.2.7.3a.ph und 14.2.7.4a.ph).

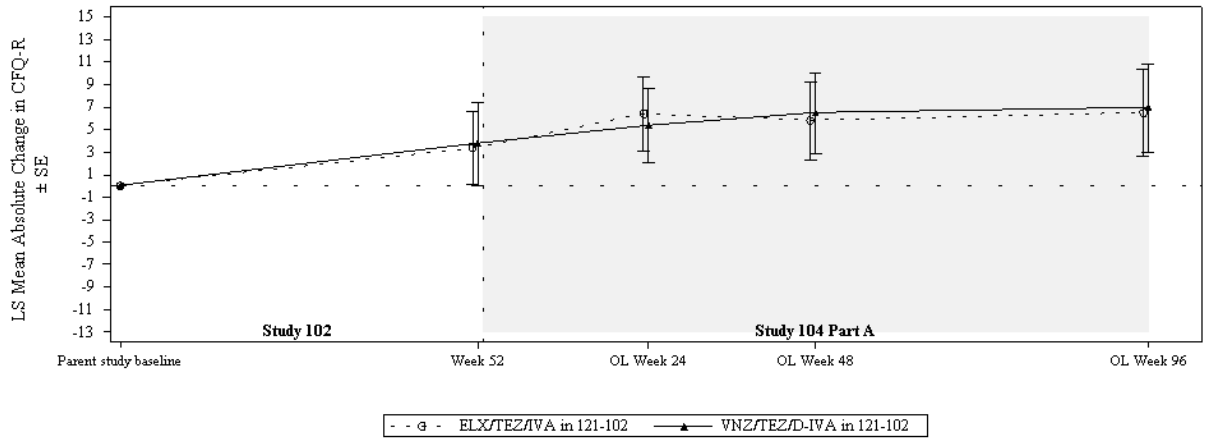


Abbildung 4-141: Absolute Veränderung der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.7.3a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

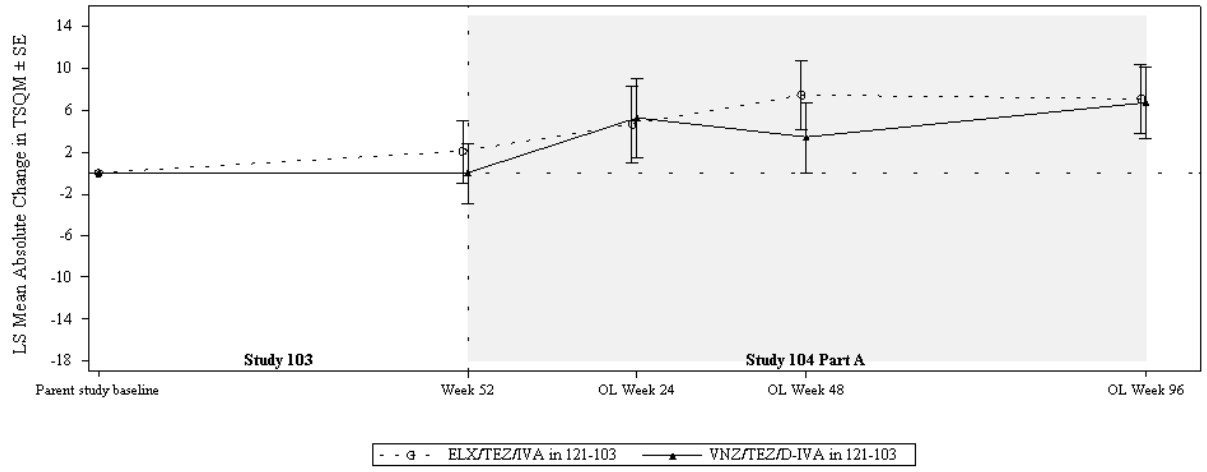


Abbildung 4-142: Absolute Veränderung der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM im Studienverlauf zu den einzelnen Visiten gegenüber Baseline der Hauptstudie für Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-FAS; VX20-121-104 (Teil A))
Quelle: Abbildung 14.2.7.4a.ph aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238)

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Einmalgabe eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie darstellt, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit bzw. dem Abstand der Einnahmen von ca. 12 h. Diese Vereinfachung der Therapie spiegelt sich sowohl in der Verbesserung der Punktzahlen in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R als auch in der Verbesserung der Punktzahlen in der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM wider. Die Ergebnisse zeigen

somit, dass die vereinfachte Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ langfristig mit einer Reduktion der Therapielast einhergeht.

4.3.2.3.3.10 Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchung

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-251: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	**Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten** In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 erhoben und operationalisiert. Dabei wurden Ereignisse, die zum PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählen, jedoch nicht aus der Gesamtrate herausgerechnet. In den Zusatzanalysen im Anhang 4-G sind sowohl die Rate dieses PT als auch der Vergleich mit den Hauptstudien enthalten. Es wurden folgende Gesamtraten der UE, die während der Behandlung auftraten, betrachtet: • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen maximalen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) • Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten Ein UE war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustands oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustands während der Studie, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments auftrat, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Intervention vermutet wird oder nicht. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 28.0 zusammengefasst. Ein SUE war allgemein definiert als ein UE, das von einem dieser Ereignisse gefolgt wurde: • Tod, • unmittelbar lebensbedrohliche Situation, • stationäre Krankenhausaufnahme oder Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts, • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität, • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler, • klinisch relevantes Ereignis (z. B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern).

Studie	Operationalisierung
	Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung der Prüfärztin oder des Prüfarztes unter Berücksichtigung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Kriterien, Version 5.0). Bei der Beurteilung des Schweregrads eines UE bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde von der Prüfärztin oder vom Prüfarzt berücksichtigt, dass die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen können. Der Schweregrad eines UE, das durch einen Terminus beschrieben wird, der nicht in den CTCAE enthalten ist, wurde nach den folgenden Definitionen bestimmt: Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3 (schwer), Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich), Grad 5 (Tod). Dargestellt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, das bis Woche 96 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat, sowie der entsprechende prozentuale Anteil. Zusätzlich wird die expositionsadjustierte Ereignisrate als Anzahl an Ereignissen pro 100 Patientenjahre angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem OL-Safety Set (Teil A).
VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 wurde der Endpunkt entsprechend der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie deren Verlängerungsstudie VX20-121-104 erhoben und operationalisiert Dargestellt ist jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem UE, das nicht zum PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählt und bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat. Die Definition eines UE sowie eines SUE entsprach dabei der Definition in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie in der Verlängerungsstudie VX20-121-104. Auch die Klassifizierung des Schweregrads entsprach der Klassifizierung in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie in der Verlängerungsstudie VX20-121-104. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 26.1 zusammengefasst. Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (Safety Set) vs. non-(F/MF) (Safety Set) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (Safety Set). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set (Teil B, Kohorte 1). Eine detaillierte Darstellung der Ereignisse nach Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 operationalisiert. Dabei wurden Ereignisse, die zum PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählen, jedoch nicht aus der Gesamtrate herausgerechnet. In den Zusatzanalysen im Anhang 4-G sind sowohl die Rate dieses PT als auch der Vergleich mit den Hauptstudien enthalten Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand MedDRA Version 28.0 zusammengefasst. Dargestellt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, das bis Woche 96 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat, sowie der entsprechende prozentuale Anteil. Zusätzlich wird die expositionsadjustierte Ereignisrate als Anzahl an Ereignissen pro 100 Patientenjahre angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem OL-Safety Set (Teil A, Kohorte 1).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Tabelle 4-252: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
	n (%)	**Ereignisse/ 100 Patientenjahre**
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	796 (96,8)	617,07
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	164 (20,0)	18,21
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen maximalen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5)		
Grad 1 (mild)	194 (23,6)	-
Grad 2 (moderat)	499 (60,7)	-
Grad 3 (schwer)	98 (11,9)	-
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	5 (0,6)	-
Grad 5 (tödlich)	0	-

Verlängerungsstudie VX20-121-104	D-IVA/TEZ/VNZ	
	N = 822	
	n (%)	Ereignisse/ 100 Patientenjahre
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)	103 (12,5)	12,12
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	27 (3,3)	2,46

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den Gesamtraten der UE enthalten.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabellen 14.3.1.2a, 14.3.1.5a, 14.3.2.2a, 14.3.2.5a und 14.3.2.7a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

Tabelle 4-252 stellt die Gesamtraten der UE dar, die während der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 bis Woche 96 auftraten. Insgesamt erlitten 796 von 822 Patientinnen und Patienten (96,8%) mindestens ein UE mit einer Ereignisrate von 617,07 pro 100 Patientenjahre. Dabei waren die Ereignisse bei 194 Patientinnen und Patienten (23,6%) maximal mild (Grad 1) und bei 499 Patientinnen und Patienten (60,7%) maximal moderat (Grad 2). Schwere UE (Grad 3) traten bei 98 Patientinnen und Patienten (11,9%) auf, während 5 Patientinnen und Patienten (0,6%) potenziell lebensbedrohliche UE (Grad 4) erlitten. Tödliche UE (Grad 5) traten während des Studienzeitraums nicht auf. Insgesamt traten bei 103 Patientinnen und Patienten (12,5%) schwere UE (Grad ≥3) auf mit einer Ereignisrate von 12,12 pro 100 Patientenjahre. SUE wurden bei 164 Patientinnen und Patienten (20,0%) berichtet mit einer Ereignisrate von 18,21 pro 100 Patientenjahre. Bei 27 Patientinnen und Patienten (3,3%) führten UE zum Therapieabbruch mit einer Rate von 2,46 pro 100 Patientenjahre.

Die Gesamtraten der während der Behandlung aufgetretenen UE in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sind konsistent mit den Ergebnissen der vorangegangenen Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 bei CF-Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und stützen damit das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ bei längerfristiger Anwendung.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-253: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	
n (%)	72 (92,31)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	
n (%)	5 (6,41)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen maximalen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5)	
Grad 1 (mild), n (%)	39 (50,00)
Grad 2 (moderat), n (%)	33 (42,31)
Grad 3 (schwer), n (%)	0
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich), n (%)	0
Grad 5 (tödlich), n (%)	0
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)	
Es sind keine schweren UE (Grad ≥3) während des Studienzeitraums aufgetreten	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	
n (%)	1 (1,28)
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.3.1.1, Tabelle 3.3.1.2, Tabelle 3.3.1.3 und Tabelle 3.3.1.4 aus der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-253 ist eine Übersicht der Gesamtraten der UE, die während der Behandlung bis Woche 24 auftraten. Insgesamt erlitten 72 von 78 Patientinnen und Patienten (92,31%) UE. Dabei waren die Ereignisse bei 39 Patientinnen und Patienten (50,00%) maximal mild (Grad 1) und bei 33 Patientinnen und Patienten (42,31%) maximal moderat (Grad 2). Es traten keine schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder tödlichen UE (Grad 3, Grad 4, Grad 5 und Grad ≥3) während des Studienzeitraums auf. Bei 5 der 78 Patientinnen und Patienten (6,41%) traten SUE auf., Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,28%) führten UE zum Therapieabbruch.

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-254: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE		
n (%)	22 (91,67)	50 (92,59)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE		
n (%)	1 (4,17)	4 (7,41)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen maximalen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5)		
Grad 1 (mild), n (%)	7 (29,17)	32 (59,26)
Grad 2 (moderat), n (%)	15 (62,50)	18 (33,33)
Grad 3 (schwer), n (%)	0	0
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich), n (%)	0	0
Grad 5 (tödlich), n (%)	0	0
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)		
Es sind keine schweren UE (Grad ≥3) während des Studienzeitraums aufgetreten		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten		
n (%)	0	1 (1,85)
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.3.1.1, Tabelle 1.3.1.2, Tabelle 1.3.1.3, Tabelle 1.3.1.4, Tabelle 2.3.1.1, Tabelle 2.3.1.2, Tabelle 2.3.1.3 und Tabelle 2.3.1.4 aus der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-254 stellt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) zur Gesamtraten der UE, die während der Behandlung bis Woche 24 auftraten, dar.

Insgesamt erlitten 22 von 24 Patientinnen und Patienten (91,67%) der F/MF-Mutationsgruppe und 50 von 54 Patientinnen und Patienten (92,59%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe UE. Dabei waren die Ereignisse bei 7 Patientinnen und Patienten (29,17%) der F/MF-Mutationsgruppe und bei 32 Patientinnen und Patienten (59,26%) der non-(F/MF)-

Mutationsgruppe maximal mild (Grad 1). An maximal moderaten UE (Grad 2) litten 15 Patientinnen und Patienten (62,50%) der F/MF-Mutationsgruppe und 18 Patientinnen und Patienten (33,33%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe. Es traten keine schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder tödlichen UE (Grad 3, Grad 4 und Grad 5) während des Studienzeitraums auf. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (4,17%) der F/MF-Mutationsgruppe und bei 4 Patientinnen und Patienten (7,41%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe traten SUE auf. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,85%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe führten UE zum Therapieabbruch.

Insgesamt stimmen die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten in der Studie VX21-121-105 mit der Hauptanalyse überein und bestätigen das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ, welches bereits in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 demonstriert wurde.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Tabelle 4-255: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 75	
	n (%)	**Ereignisse/ 100 Patientenjahre**
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	74 (98,7)	709,32
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	15 (20,0)	15,33
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellem maximalen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5)		
Grad 1 (mild)	26 (34,7)	-
Grad 2 (moderat)	41 (54,7)	-
Grad 3 (schwer)	7 (9,3)	-
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	0	-
Grad 5 (tödlich)	0	-
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)	7 (9,3)	6,97
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	3 (4,0)	4,88
MedDRA Version 28.0. Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den Gesamtraten der UE enthalten. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabellen 14.3.1.2c1a, 14.3.1.5c1a, 14.3.2.2c1a, 14.3.2.5c1a und 14.3.2.7c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).		

Tabelle 4-255 stellt die Gesamtraten der UE dar, die während der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in Teil A, Kohorte 1 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 bis Woche 96 auftraten.

Insgesamt erlitten 74 von 75 Patientinnen und Patienten (98,7%) mindestens ein UE mit einer Ereignisrate von 709,32 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Dabei waren die Ereignisse bei 26 Patientinnen und Patienten (34,7%) maximal mild (Grad 1) und bei 41 Patientinnen und Patienten (54,7%) maximal moderat (Grad 2). Schwere UE (Grad ≥3) traten bei 7 Patientinnen und Patienten (9,3%) auf, mit einer Ereignisrate von 6,97 Ereignissen pro 100 Patientenjahre. Dabei war kein UE potenziell lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5). SUE wurden bei 15 Patientinnen und Patienten (20,0%) mit einer Ereignisrate von 15,33 Ereignissen pro 100 Patientenjahre berichtet. Bei 3 Patientinnen und Patienten (4,0%) führten UE zum Therapieabbruch, mit einer Rate von 4,88 Ereignissen pro 100 Patientenjahre.

In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) zeigen sich für den Endpunkt der Gesamtraten behandlungsbedingter UE insgesamt vergleichbare Ergebnisse wie in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, was das günstige Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ auch bei langfristiger Anwendung bestätigt.

4.3.2.3.3.11 Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-256: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX20-121-104 (Teil A)	**Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT** In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 erhoben und operationalisiert. Dabei wurden Ereignisse, die zum PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählen, nicht aus der Analyse ausgeschlossen. In den Zusatzanalysen im Anhang 4-G sind sowohl die Rate dieses PT als auch der Vergleich mit den Hauptstudien enthalten. Dargestellt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen • UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, • UE nach SOC und PT, • SUE nach SOC und PT, • schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 96 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode). Die Anzahl der UE pro SOC und PT werden berichtet für

Studie	Operationalisierung
	• UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden, oder UE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind, • SUE, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden, oder SUE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind, • schwere UE von CTCAE Grad ≥3, die bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden, oder schwere UE, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind. Dargestellt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, das bis Woche 96 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat, sowie der entsprechende prozentuale Anteil. Zusätzlich wird die expositionsadjustierte Ereignisrate als Anzahl an Ereignissen pro 100 Patientenjahre angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem OL-Safety Set (Teil A).
VX21-121-105 (Teil A, Kohorte 1)	In der Studie VX21-121-105 wurde der Endpunkt entsprechend der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie der Verlängerungsstudien VX20-121-104 erhoben und operationalisiert. Dargestellt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen • UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, • UE nach SOC und PT, • SUE nach SOC und PT, • schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 24 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode). Dabei wurden UE mit dem PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ aus der Analyse ausgeschlossen. Dargestellt sind die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie der prozentuale Anteil. Als Sensitivitätsanalyse wurden die Mutationsgruppen F/MF (Safety Set) vs. non-(F/MF) (Safety Set) dargestellt. Die Auswertung erfolgte analog zur vollständigen Analysepopulation (Safety Set). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Safety Set (Teil B, Kohorte 1). Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse nach SOC und PT getrennt nach maximalem Schweregrad ist in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.
VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 wurde der Endpunkt entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 operationalisiert. Dabei wurden Ereignisse, die zum PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ zählen, nicht aus der Analyse ausgeschlossen. In den Zusatzanalysen im Anhang 4-G sind sowohl die Rate dieses PT als auch der Vergleich mit den Hauptstudien enthalten Dargestellt ist die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, das bis Woche 96 (inkl. 28-tägiger Safety-Follow-Up-Periode) auftrat, sowie der entsprechende prozentuale Anteil. Zusätzlich wird die expositionsadjustierte Ereignisrate als Anzahl an Ereignissen pro 100 Patientenjahre angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem OL-Safety Set (Teil A, Kohorte 1).
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene muss dieser Endpunkt für die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sowie für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studie VX20-121-104 (Teil A)

Tabelle 4-257: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A)

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
Gesamtzahl	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	27 (3,3)	2,46
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Untersuchungen		
Gesamte SOC	6 (0,7)	0,65
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,2)	0,13
Aspartataminotransferase erhöht	2 (0,2)	0,13
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,1)	0,06
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,1)	0,06
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,1)	0,06
Glukose im Blut erhöht	1 (0,1)	0,06

Verlängerungsstudie VX20-121-104	D-IVA/TEZ/VNZ	
	N = 822	
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,1)	0,06
Gewicht erniedrigt	1 (0,1)	0,06
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	6 (0,7)	0,58
Dyspnoe	4 (0,5)	0,26
Husten	2 (0,2)	0,13
Pulmonale Kavernenbildung	1 (0,1)	0,13
Sputum vermehrt	1 (0,1)	0,06
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	5 (0,6)	0,32
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	2 (0,2)	0,13
Aspergillom	1 (0,1)	0,06
Bronchitis	1 (0,1)	0,06
Allergische bronchopulmonale Aspergillose	1 (0,1)	0,06
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	4 (0,5)	0,39
Störung durch Alkoholmissbrauch	1 (0,1)	0,06
Angst	1 (0,1)	0,06
Depression	1 (0,1)	0,06
Schlaflosigkeit	1 (0,1)	0,06
Psychische Störung	1 (0,1)	0,06
Suizidgedanken	1 (0,1)	0,06
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	2 (0,2)	0,13
Diarrhoe	2 (0,2)	0,13
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	2 (0,2)	0,13
Brustkrebs	1 (0,1)	0,06
Invasives Mammakarzinom	1 (0,1)	0,06
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	2 (0,2)	0,13
Gehirnnebel	1 (0,1)	0,06
Fokale dyskognitive Anfälle	1 (0,1)	0,06

Verlängerungsstudie VX20-121-104	D-IVA/TEZ/VNZ	
	N = 822	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	1 (0,1)	0,06
Asthenie	1 (0,1)	0,06
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	1 (0,1)	0,06
Cholangitis sklerosierend	1 (0,1)	0,06

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den UE-Analysen enthalten, und werden auch in den Ergebnissen zur Morbidität dargestellt im Kontext der pulmonalen Exazerbationen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.3.2.5a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

Tabelle 4-257 fasst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT zusammen.

Innerhalb der SOC Untersuchungen traten bei 6 von 822 Patientinnen und Patienten (0,7%) UE auf, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Ereignisrate von 0,65 pro 100 Patientenjahre. Dabei litten jeweils zwei Patientinnen und Patienten (0,2%) an einer erhöhten Alaninaminotransferase und an einer erhöhten Aspartataminotransferase.

In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden ebenfalls bei 6 von 822 Patientinnen und Patienten (0,7%) UE berichtet, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Ereignisrate von 0,58 pro 100 Patientenjahre. Dabei litten vier Patientinnen und Patienten (0,5%) an Dyspnoe und zwei Patientinnen und Patienten (0,2%) an Husten.

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen kam es bei 5 von 822 Patientinnen und Patienten (0,6%) zu UE, die einen Therapieabbruch nach sich zogen, mit einer Ereignisrate von 0,32 pro 100 Patientenjahre.

In der SOC Psychiatrische Erkrankungen führten bei 4 von 822 Patientinnen und Patienten (0,5%) UE zum Therapieabbruch, mit einer Ereignisrate von 0,39 pro 100 Patientenjahre.

UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 2 von 822 Patientinnen und Patienten (0,2%) auf und führten zum Therapieabbruch, mit einer Ereignisrate von 0,13 pro 100 Patientenjahre. In beiden Fällen litten die Patientinnen und Patienten unter Diarrhoe.

Innerhalb der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) führten bei 2 von 822 Patientinnen und Patienten (0,2%) UE zum Therapieabbruch, mit einer Ereignisrate von 0,13 pro 100 Patientenjahre.

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems wurden bei 2 von 822 Patientinnen und Patienten (0,2%) UE mit Therapieabbruch beobachtet, mit einer Ereignisrate von 0,13 pro 100 Patientenjahre.

Innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort trat bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,1%) mindestens ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte, mit einer Ereignisrate von 0,06 pro 100 Patientenjahre.

In der SOC Leber- und Gallenerkrankungen trat bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,1%) ein UE des PT sklerosierende Cholangitis auf, welches zum Therapieabbruch führte. Die Ereignisrate betrug 0,06 pro 100 Patientenjahre.

Ereignisse anderer PT der genannten SOC führten jeweils nur bei einer Patientin bzw. einem Patienten (0,1%) zum Therapieabbruch.

Tabelle 4-258: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	703 (85,5)	185,56
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	300 (36,5)	41,87
Nasopharyngitis	209 (25,4)	30,46
Infektion der oberen Atemwege	192 (23,4)	21,91
COVID-19	169 (20,6)	12,05
Grippe	116 (14,1)	8,75
Virale Infektion der oberen Atemwege	72 (8,8)	7,71
Sinusitis	62 (7,5)	5,25
Rhinitis	53 (6,4)	5,51
Harnwegsinfektion	43 (5,2)	3,69
Pneumonie	36 (4,4)	3,37
Atemwegsinfektion	36 (4,4)	3,56
Gastroenteritis	27 (3,3)	1,75
Infektion der unteren Atemwege	27 (3,3)	2,14

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Vulvovaginale Pilzinfektion	25 (3,0)	1,94
Konjunktivitis	23 (2,8)	1,62
Bronchitis	20 (2,4)	2,20
Virusinfektion der Atemwege	19 (2,3)	1,43
Virale Gastroenteritis	16 (1,9)	1,10
Pharyngitis	15 (1,8)	1,10
Tonsillitis	15 (1,8)	1,17
Oraler Herpes	14 (1,7)	1,43
Ohreninfektion	13 (1,6)	0,91
Pharyngitis durch Streptokokken	13 (1,6)	0,84
Virusinfektion	12 (1,5)	1,04
Orale Candidose	11 (1,3)	0,84
Chronische Sinusitis	10 (1,2)	0,97
Laryngitis	10 (1,2)	0,65
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	488 (59,4)	131,18
Husten	240 (29,2)	29,49
Schmerzen im Oropharynx	154 (18,7)	13,93
Sputum vermehrt	127 (15,5)	12,96
Nasenverstopfung	108 (13,1)	10,50
Rhinorrhoe	88 (10,7)	7,39
Husten mit Auswurf	85 (10,3)	7,52
Dyspnoe	63 (7,7)	5,51
Hämoptö	60 (7,3)	7,97
Sinus-Sekretstauung	51 (6,2)	5,18
Kongestion der unteren Atemwege	37 (4,5)	3,11
Giemen	32 (3,9)	2,98
Atmung anomal	30 (3,6)	2,33
Allergische Rhinitis	18 (2,2)	1,36
Hustensyndrom der oberen Atemwege	17 (2,1)	1,69
Beschwerden der Nasennebenhöhle	16 (1,9)	1,43
Epistaxis	15 (1,8)	1,17
Rachenreizung	15 (1,8)	1,17
Belastungsdyspnoe	12 (1,5)	0,78

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Dysphonie	11 (1,3)	0,84
Pleuraschmerz	11 (1,3)	1,30
Niesen	11 (1,3)	0,71
Bronchospasmus	10 (1,2)	0,71
Hypersekretion der Nasennebenhöhle	10 (1,2)	0,78
Sputum verfärbt	10 (1,2)	0,71
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	376 (45,7)	57,16
Diarrhoe	140 (17,0)	11,67
Abdominalschmerz	72 (8,8)	5,25
Übelkeit	71 (8,6)	5,64
Schmerzen Oberbauch	57 (6,9)	4,80
Obstipation	55 (6,7)	5,06
Erbrechen	53 (6,4)	3,95
Bauch aufgetrieben	31 (3,8)	2,27
Flatulenz	23 (2,8)	1,62
Gastroösophageale Refluxerkrankung	20 (2,4)	1,36
Zahnschmerzen	20 (2,4)	1,36
Abdominale Beschwerden	12 (1,5)	0,78
Distales intestinales Obstruktionssyndrom	11 (1,3)	0,97
Untersuchungen		
Gesamte SOC	338 (41,1)	52,30
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	68 (8,3)	5,44
Alaninaminotransferase erhöht	56 (6,8)	4,73
Aspartataminotransferase erhöht	56 (6,8)	4,34
Gewicht erniedrigt	35 (4,3)	2,33
Test auf Bakterien positiv	31 (3,8)	2,72
Glukose im Blut erhöht	30 (3,6)	2,53
Forciertes Exspirationsvolumen erniedrigt	24 (2,9)	1,75
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	23 (2,8)	1,81
Glykolisiertes Hämoglobin erhöht	21 (2,6)	1,43
SARS-CoV-2-Test positiv	20 (2,4)	1,36
Lungenfunktion erniedrigt	18 (2,2)	1,30

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	14 (1,7)	1,04
Kreatinin im Blut erhöht	13 (1,6)	0,84
Kristall im Urin nachweisbar	13 (1,6)	1,10
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	12 (1,5)	0,84
Glukose im Urin nachweisbar	12 (1,5)	1,23
Gewicht erhöht	12 (1,5)	0,84
Leukozyten im Urin positiv	10 (1,2)	1,10
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	259 (31,5)	29,17
Fieber	109 (13,3)	9,27
Ermüdung	97 (11,8)	8,81
Schmerz	23 (2,8)	1,69
Grippeähnliche Erkrankung	22 (2,7)	1,69
Periphere Schwellung	14 (1,7)	1,10
Schüttelfrost	12 (1,5)	0,91
Asthenie	11 (1,3)	0,78
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	233 (28,3)	32,15
Kopfschmerzen	153 (18,6)	18,99
Schwindelgefühl	29 (3,5)	2,27
Lethargie	20 (2,4)	1,81
Migräne	17 (2,1)	1,23
Synkope	13 (1,6)	0,91
Parästhesie	12 (1,5)	0,91
Gehirnnebel	10 (1,2)	0,71
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	232 (28,2)	27,16
Arthralgie	70 (8,5)	5,96
Rückenschmerzen	57 (6,9)	4,08
Myalgie	37 (4,5)	2,79
Schmerz in einer Extremität	31 (3,8)	2,46
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	18 (2,2)	1,36
Osteopenie	11 (1,3)	0,71

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Muskelspasmen	10 (1,2)	0,78
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	192 (23,4)	21,97
Bänderzerrung	23 (2,8)	1,69
Verletzung der Gliedmaßen	19 (2,3)	1,36
Hauteinriss	19 (2,3)	1,69
Kontusion	17 (2,1)	1,30
Muskelzerrung	17 (2,1)	1,36
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	167 (20,3)	15,49
Ausschlag	44 (5,4)	3,31
Akne	19 (2,3)	1,43
Pruritus	18 (2,2)	1,36
Alopezie	14 (1,7)	0,97
Ekzem	13 (1,6)	0,97
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	136 (16,5)	13,16
Angst	35 (4,3)	2,27
Depression	26 (3,2)	1,81
Schlaflosigkeit	26 (3,2)	1,88
Depressive Verstimmung	20 (2,4)	1,56
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung	10 (1,2)	0,65
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	125 (15,2)	11,54
Hypoglykämie	21 (2,6)	1,56
Appetit vermindert	17 (2,1)	1,17
Vitamin-D-Mangel	15 (1,8)	1,04
Hyperglykämie	11 (1,3)	0,84
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamte SOC	84 (10,2)	8,81
Nephrolithiasis	30 (3,6)	2,72
Dysurie	11 (1,3)	0,71

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	67 (8,2)	6,09
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gesamte SOC	58 (7,1)	5,31
Erkrankungen des Immunsystems		
Gesamte SOC	45 (5,5)	3,31
Jahreszeitbedingte Allergie	32 (3,9)	2,33
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Gesamte SOC	42 (5,1)	3,56
Ohrschmerzen	17 (2,1)	1,17
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamte SOC	31 (3,8)	2,33
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamte SOC	30 (3,6)	2,14
Lymphadenopathie	10 (1,2)	0,65
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen		
Gesamte SOC	28 (3,4)	1,81
Diabetes mellitus bei zystischer Fibrose	20 (2,4)	1,30
Gefäßerkrankungen		
Gesamte SOC	28 (3,4)	2,01
Hypertonie	17 (2,1)	1,10
Herzerkrankungen		
Gesamte SOC	24 (2,9)	2,01
Palpitationen	11 (1,3)	0,91
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamte SOC	17 (2,1)	1,56
Endokrine Erkrankung		
Gesamte SOC	10 (1,2)	0,65

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind.

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den UE-Analysen enthalten, und werden auch in den Ergebnissen zur Morbidität dargestellt im Kontext der pulmonalen Exazerbationen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 14.3.1.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).		

Tabelle 4-258 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104.

Am häufigsten traten UE innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Insgesamt erlitten 703 von 822 Patientinnen und Patienten (85,5%) UE dieser SOC, mit einer Ereignisrate von 185,56 pro 100 Patientenjahren Zu den am häufigsten berichteten PT zählten infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose (siehe auch Abschnitt 4.3.2.3.3.2), Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, COVID-19 sowie Grippe.

UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten bei 488 von 822 Patientinnen und Patienten (59,4%) auf, mit einer Ereignisrate von 131,18 pro 100 Patientenjahren. Dabei wurden insbesondere Husten, Schmerzen im Oropharynx, Sputum vermehrt, Nasenverstopfung, Rhinorrhoe und Husten mit Auswurf berichtet.

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 376 von 822 Patientinnen und Patienten (45,7%) UE auf, mit einer Ereignisrate von 57,16 pro 100 Patientenjahren. Am häufigsten wurden Diarrhoe, Abdominalschmerz, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch und Erbrechen beobachtet.

UE der SOC Untersuchungen wurden bei 338 von 822 Patientinnen und Patienten (41,1%) berichtet, mit einer Ereignisrate von 52,30 pro 100 Patientenjahre. Dabei traten vor allem Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Alaninaminotransferase erhöht und Aspartataminotransferase erhöht auf.

Innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort erlitten 259 von 822 Patientinnen und Patienten (31,5%) UE, mit einer Ereignisrate von 29,17 pro 100 Patientenjahre, wobei insbesondere Fieber und Ermüdung berichtet wurden.

UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems traten bei 233 von 822 Patientinnen und Patienten (28,3%) auf, dabei wurden am häufigsten Kopfschmerzen berichtet. Darüber hinaus wurden UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen bei 232 von 822 Patientinnen und Patienten (28,2%) mit einer Ereignisrate von 27,16 pro 100 Patientenjahren sowie UE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei 192 Patientinnen und Patienten (23,4%) mit einer Ereignisrate von 21,97 pro 100 Patientenjahren berichtet. UE der SOC Erkrankungen der Haut und des

Unterhautgewebes traten bei 167 von 822 Patientinnen und Patienten (20,3%) mit einer Ereignisrate von 15,49 pro 100 Patientenjahren auf.

Weitere UE wurden unter anderem innerhalb der SOC Psychiatrische Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Augenerkrankungen sowie Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) berichtet, jeweils mit geringeren Häufigkeiten und Ereignisraten.

Tabelle 4-259: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	113 (13,7)	10,31
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	80 (9,7)	6,68
Pneumonie	18 (2,2)	1,23
Grippe	10 (1,2)	0,65
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	16 (1,9)	1,69
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	15 (1,8)	1,17
Hämoptö	11 (1,3)	0,84
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	10 (1,2)	0,65

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den UE-Analysen enthalten, und werden auch in den Ergebnissen zur Morbidität dargestellt im Kontext der pulmonalen Exazerbationen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.3.2.2a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

Tabelle 4-259 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SUE nach SOC und PT bis Woche 96 der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A).

Am häufigsten traten SUE innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Insgesamt waren 113 von 822 Patientinnen und Patienten (13,7%) betroffen, mit einer Ereignisrate von 10,31 pro 100 Patientenjahre. Zu den am häufigsten berichteten PT zählten infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose mit 80 Patientinnen und Patienten (9,7%), Pneumonie mit 18 Patientinnen und Patienten (2,2%) sowie Grippe mit 10 Patientinnen und Patienten (1,2%).

SUE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 16 von 822 Patientinnen und Patienten (1,9%) auf, mit einer Ereignisrate von 1,69 pro 100 Patientenjahre. Innerhalb der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums wurden SUE bei 15 Patientinnen und Patienten (1,8%) mit einer Ereignisrate von 1,17 pro 100 Patientenjahre berichtet. Dabei trat Hämoptö bei 11 Patientinnen und Patienten (1,3%) auf. SUE der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen wurden bei 10 von 822 Patientinnen und Patienten (1,2%) beobachtet, mit einer Ereignisrate von 0,65 pro 100 Patientenjahre.

Tabelle 4-260: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 96– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX20-121-104 (Teil A))

Verlängerungsstudie VX20-121-104	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 822	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	58 (7,1)	4,99
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	36 (4,4)	2,66
Pneumonie	10 (1,2)	0,65
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	13 (1,6)	1,36
Untersuchungen		
Gesamte SOC	10 (1,2)	0,78

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den UE-Analysen enthalten, und werden auch in den Ergebnissen zur Morbidität dargestellt im Kontext der pulmonalen Exazerbationen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.3.2.7a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (238).

Tabelle 4-260 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit schwere UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 96 der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A).

Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei 58 von 822 Patientinnen und Patienten (7,1%) schwere UE (Grad ≥3) berichtet. Die Ereignisrate betrug 4,99 pro 100 Patientenjahre. Dabei traten infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose bei 36 Patientinnen und Patienten (4,4%) und Pneumonie bei 10 Patientinnen und Patienten (1,2%) auf. In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden bei 13 von 822 Patientinnen und Patienten (1,6%) schwere UE (Grad ≥3) mit einer Ereignisrate von 1,36 pro 100 Patientenjahre beobachtet. Innerhalb der SOC Untersuchungen traten schwere UE (Grad ≥3) bei 10 von 822 Patientinnen und Patienten (1,2%) auf, mit einer Ereignisrate von 0,78 pro 100 Patientenjahre.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach SOC und PT in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) bestätigen die Ergebnissen der vorausgehenden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 bei CF-Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und unterstreichen das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ bei langfristiger Anwendung.

Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-261: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; (Teil B, Kohorte 1) Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Gesamtzahl	n (%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (1,28)
SOC/ PT	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,28)
Ermüdung	1 (1,28)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,28)
Husten	1 (1,28)

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 3.3.1.4 aus der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-261 fasst deskriptiv die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT zusammen. Insgesamt traten bei einer Patientin bzw. einem Patienten von 78 Patientinnen und Patienten (1,28%) UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Bei dieser Patientin bzw. diesem Patienten traten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Die Patientin bzw. der Patient litt an Ermüdung und Husten.

Tabelle 4-262 Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gesamte SOC, n (%)	51 (65,38)
Husten, n (%)	36 (46,15)
Schmerzen im Oropharynx, n (%)	13 (16,67)
Nasenverstopfung, n (%)	9 (11,54)
Rhinorrhoe, n (%)	9 (11,54)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gesamte SOC, n (%)	35 (44,87)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gesamte SOC, n (%)	25 (32,05)
Abdominalschmerz, n (%)	9 (11,54)
Erbrechen, n (%)	8 (10,26)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gesamte SOC, n (%)	22 (28,21)
Fieber, n (%)	16 (20,51)
Untersuchungen	
Gesamte SOC, n (%)	22 (28,21)
Erkrankungen des Nervensystems	
Gesamte SOC, n (%)	17 (21,79)
Kopfschmerzen, n (%)	14 (17,95)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gesamte SOC, n (%)	11 (14,10)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gesamte SOC, n (%)	9 (11,54)
MedDRA Version 26.1	

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind. Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.3.1.1 aus der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)	

Tabelle 4-262 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24.

Bei 51 von 78 Patientinnen und Patienten (65,38%) traten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Davon litten 36 Patientinnen und Patienten (46,15%) an Husten, 13 Patientinnen und Patienten (16,67%) an Schmerzen im Oropharynx und jeweils 9 Patientinnen und Patienten (11,54%) an Nasenverstopfung und Rhinorrhoe. Innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei 35 von 78 Patientinnen und Patienten (44,87%) UE auf. Des Weiteren traten bei 25 von 78 Patientinnen und Patienten (32,05%) UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf, davon litten 9 Patientinnen und Patienten (11,54%) an Abdominalschmerz und 8 Patientinnen und Patienten (10,26%) an Erbrechen. Innerhalb der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten bei 22 von 78 Patientinnen und Patienten (28,21%) UE auf. Davon litten 16 Patientinnen und Patienten (20,51%) an Fieber. Bei 22 von 78 Patientinnen und Patienten (28,21%) traten UE innerhalb der SOC Untersuchungen auf. 17 von 78 Patientinnen und Patienten (21,79%) litten an UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems, davon 14 Patientinnen und Patienten (17,95%) an Kopfschmerzen. Bei 11 von 78 Patientinnen und Patienten (14,10%) traten UE innerhalb der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf und 9 von 78 Patientinnen und Patienten (11,54%) litten an UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Tabelle 4-263: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ
	N = 78
In der Studie VX21-121-105 sind keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.	
SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Studie VX21-121-105 sind keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Tabelle 4-264: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**
	N = 78
In der Studie VX21-121-105 sind keine schweren UE (Grad ≥3) aufgetreten.	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Studie VX21-121-105 sind keine schweren UE (Grad ≥3) aufgetreten.

Sensitivitätsanalyse für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)

Tabelle 4-265: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 24 (Sensitivitätsanalyse F/MF vs. non-(F/MF)) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; (Teil B, Kohorte 1) Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Gesamtzahl	n (%)	n (%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	0	1 (1,85)
SOC/ PT	n (%)	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (1,85)
Ermüdung	0	1 (1,85)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (1,85)
Husten	0	1 (1,85)
MedDRA Version 26.1 Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 1.3.1.4 und Tabelle 2.3.1.4 aus der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-265 stellt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT dar. Insgesamt führten bei den Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe keine UE zum Therapieabbruch. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe traten bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,85%) UE auf, die zum Therapieabbruch führten. Bei dieser Patientin bzw. diesem Patienten traten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Die Patientin bzw. der Patient litt an Ermüdung und Husten.

Tabelle 4-266 Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set (Teil B, Kohorte 1); Studie VX21-121-105)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	F/MF	**non-(F/MF)**
	N = 24	N = 54
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC, n (%)	17 (70,83)	34 (62,96)
Husten, n (%)	11 (45,83)	25 (46,30)
Schmerzen im Oropharynx, n (%)	3 (12,50)	10 (18,52)
Nasenverstopfung, n (%)	4 (16,67)	-
Rhinorrhoe, n (%)	-	9 (16,67)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC, n (%)	13 (54,17)	22 (40,74)
Infektion der oberen Atemwege, n (%)	5 (20,83)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC, n (%)	8 (33,33)	17 (31,48)
Abdominalschmerz, n (%)	-	8 (14,81)
Schmerzen Oberbauch, n (%)	3 (12,50)	-
Erbrechen, n (%)	-	6 (11,11)
Untersuchungen		
Gesamte SOC, n (%)	6 (25,00)	16 (29,63)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC, n (%)	7 (29,17)	15 (27,78)
Fieber, n (%)	4 (16,67)	12 (22,22)
Ermüdung, n (%)	3 (12,50)	-
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC, n (%)	4 (16,67)	13 (24,07)
Kopfschmerzen, n (%)	3 (12,50)	11 (20,37)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ	
	F/MF	non-(F/MF)
	N = 24	N = 54
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC, n (%)	3 (12,50)	8 (14,81)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC, n (%)	-	7 (12,96)

MedDRA Version 26.1

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 1.3.1.1 und Tabelle 2.3.1.1 aus der Zusatzanalysen für Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-266 stellt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der CF-Mutationsgruppen F/MF und non-(F/MF) für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 dar.

Bei 17 von 24 Patientinnen und Patienten (70,83%) der F/MF-Mutationsgruppe und 34 von 54 Patientinnen und Patienten (62,96%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe traten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums auf. Davon litten 11 Patientinnen und Patienten (45,83%) der F/MF-Mutationsgruppe an Husten, 3 Patientinnen und Patienten (12,50%) an Schmerzen im Oropharynx und 4 Patientinnen und Patienten (16,67%) an Nasenverstopfung. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe litten 25 Patientinnen und Patienten (46,30%) an Husten, 10 Patientinnen und Patienten (18,52%) an Schmerzen im Oropharynx und 9 Patientinnen und Patienten (16,67%) an Rhinorrhoe.

Bei 13 von 24 Patientinnen und Patienten (54,17%) der F/MF-Mutationsgruppe und 22 von 54 Patientinnen und Patienten (40,74%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe traten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Davon litten 5 Patientinnen und Patienten (20,83%) der F/MF-Mutationsgruppe an Infektionen der oberen Atemwege.

Bei 8 von 24 Patientinnen und Patienten (33,33%) der F/MF-Mutationsgruppe und 17 von 54 Patientinnen und Patienten (31,48%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe traten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf. Davon litten 3 Patientinnen und Patienten (12,50%) der F/MF-Mutationsgruppe an Schmerzen im Oberbauch, während in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe 8 Patientinnen und Patienten (14,81%) an Abdominalschmerzen und 6 Patientinnen und Patienten (11,11%) an Erbrechen litten.

In der SOC Untersuchungen traten bei 6 Patientinnen und Patienten (25,00%) der F/MF-Mutationsgruppe und bei 16 Patientinnen und Patienten (29,63%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe UE auf.

Bei 7 von 24 Patientinnen und Patienten (29,17%) der F/MF-Mutationsgruppe und bei 15 von 54 Patientinnen und Patienten (27,78%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe traten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Davon litten 4 Patientinnen und Patienten (16,67%) der F/MF-Mutationsgruppe und 12 Patientinnen und Patienten (22,22%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe an Fieber. 3 Patientinnen und Patienten (12,50%) der F/MF-Mutationsgruppe litten an Ermüdung.

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems traten bei 4 von 24 Patientinnen und Patienten (16,67%) der (F/MF)-Mutationsgruppe und bei 13 von 54 Patientinnen und Patienten (24,07%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe UE auf. Davon litten 3 Patientinnen und Patienten (12,50%) der F/MF-Mutationsgruppe und 11 Patientinnen und Patienten (20,37%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe an Kopfschmerzen.

In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingten Komplikationen traten bei 3 von 24 Patientinnen und Patienten (12,50%) der F/MF-Mutationsgruppe und bei 8 von 54 Patientinnen und Patienten (14,81%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe UE auf.

Bei 7 von 54 Patientinnen und Patienten (12,96%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe traten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf.

Insgesamt stimmen die Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach SOC und PT in der Studie VX21-121-105 mit der Hauptanalyse überein und bestätigen das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ, welches bereits in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 demonstriert wurde.

Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Tabelle 4-267: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 75	
Gesamtzahl	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	3 (4,0)	4,88
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Untersuchungen		
Gesamte SOC	1 (1,3)	2,79
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,3)	0,7

Verlängerungsstudie VX22-121-106	D-IVA/TEZ/VNZ	
	N = 75	
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,3)	0,7
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1 (1,3)	0,7
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (1,3)	0,7
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	1 (1,3)	1,39
Epilepsie	1 (1,3)	0,7
Krampfanfall	1 (1,3)	0,7
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	1 (1,3)	0,7
Affekterkrankung	1 (1,3)	0,7

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den UE-Analysen enthalten, und werden auch in den Ergebnissen zur Morbidität dargestellt im Kontext der pulmonalen Exazerbationen. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.3.2.5c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (239).

Tabelle 4-267 fasst die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die in Teil A, Kohorte 1 der Verlängerungsstudie VX22-121-106 zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT zusammen.

Innerhalb der SOC Untersuchungen trat bei einer Patientin bzw. einem Patienten von 75 Patientinnen und Patienten (1,3%) mindestens ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte, mit einer Ereignisrate von 2,79 pro 100 Patientenjahre. Dabei litt die Patientin bzw. der Patient an erhöhter Alaninaminotransferase, erhöhter Aspartataminotransferase, erhöhter Laktatdehydrogenase im Blut sowie an erhöhter Gamma-Glutamyltransferase. In der SOC Erkrankungen des Nervensystems kam es ebenfalls bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,3%) zu mindestens einem UE mit Therapieabbruch, mit einer Ereignisrate von 1,39 pro 100 Patientenjahre. Die Patientin bzw. der Patient litt an Epilepsie sowie an einem Krampfanfall. Auch innerhalb der SOC Psychiatrische Erkrankungen trat bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,3%) mindestens ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte, mit einer Ereignisrate von 0,70 pro 100 Patientenjahre. Dabei lag eine Affekterkrankung vor.

Tabelle 4-268: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 75	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	64 (85,3)	192,31
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	23 (30,7)	36,93
Grippe	16 (21,3)	13,94
Infektion der oberen Atemwege	13 (17,3)	16,03
Nasopharyngitis	12 (16,0)	16,03
Pharyngitis durch Streptokokken	11 (14,7)	9,06
Rhinitis	9 (12,0)	16,72
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamte SOC	60 (80,0)	227,15
Husten	54 (72,0)	110,09
Schmerzen im Oropharynx	21 (28,0)	25,08
Nasenverstopfung	20 (26,7)	34,84
Husten mit Auswurf	12 (16,0)	15,33
Rhinorrhoe	10 (13,3)	11,15
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamte SOC	38 (50,7)	64,1
Abdominalschmerz	13 (17,3)	18,12
Erbrechen	11 (14,7)	11,15
Schmerzen Oberbauch	10 (13,3)	7,66
Diarrhoe	10 (13,3)	7,66
Obstipation	8 (10,7)	5,57
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamte SOC	36 (48,0)	46,68
Fieber	29 (38,7)	34,14
Ermüdung	9 (12,0)	6,27
Untersuchungen		
Gesamte SOC	32 (42,7)	53,65
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC	27 (36,0)	39,72

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 75	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Kopfschmerzen	21 (28,0)	27,87
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamte SOC	19 (25,3)	19,51
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamte SOC	12 (16,0)	13,94
Psychiatrische Erkrankungen		
Gesamte SOC	10 (13,3)	10,45
Augenerkrankungen		
Gesamte SOC	8 (10,7)	9,06
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamte SOC	8 (10,7)	6,97
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamte SOC	8 (10,7)	6,97

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den UE-Analysen enthalten, und werden auch in den Ergebnissen zur Morbidität dargestellt im Kontext der pulmonalen Exazerbationen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.3.1.2c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie V X22-121-106 (239).

Tabelle 4-268 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 96 von Teil A, Kohorte 1 der Verlängerungsstudie VX22-121-106.

Am häufigsten traten UE innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Insgesamt erlitten 64 von 75 Patientinnen und Patienten (85,3%) mindestens ein UE dieser SOC, mit einer Ereignisrate von 192,31 pro 100 Patientenjahre. Zu den am häufigsten berichteten PT zählten infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose, Grippe, Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Pharyngitis durch Streptokokken sowie Rhinitis.

UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums traten bei 60 von 75 Patientinnen und Patienten (80,0%) mit einer Ereignisrate von 227,15 pro 100 Patientenjahre auf. Dabei wurden insbesondere Husten, Schmerzen im Oropharynx, Nasenverstopfung, Husten mit Auswurf und Rhinorrhoe berichtet.

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten bei 38 von 75 Patientinnen und Patienten (50,7%) UE mit einer Ereignisrate von 64,10 pro 100 Patientenjahre auf. Häufig beobachtete PT waren Abdominalschmerzen, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhoe und Obstipation.

UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden bei 36 von 75 Patientinnen und Patienten (48,0%) mit einer Ereignisrate von 46,68 pro 100 Patientenjahre berichtet, wobei insbesondere Fieber und Ermüdung auftraten.

Innerhalb der SOC Untersuchungen traten bei 32 von 75 Patientinnen und Patienten (42,7%) UE mit einer Ereignisrate von 53,65 pro 100 Patientenjahre auf. UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems traten bei 27 von 75 Patientinnen und Patienten (36,0%) mit einer Ereignisrate von 39,72 pro 100 Patientenjahre auf. Dabei wurden insbesondere Kopfschmerzen berichtet, die bei 21 Patientinnen und Patienten (28,0%) auftraten.

Darüber hinaus wurden UE unter anderem in den SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Psychiatrische Erkrankungen, Augenerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes jeweils bei einem geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten berichtet.

Tabelle 4-269: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 75	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	9 (12,0)	10,45
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	7 (9,3)	6,27

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den UE-Analysen enthalten, und werden auch in den Ergebnissen zur Morbidität dargestellt im Kontext der pulmonalen Exazerbationen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.3.2.2c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie V X22-121-106 (239).

Tabelle 4-269 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit SUE nach SOC und PT bis Woche 96 in Teil 1, Kohorte 1 der Verlängerungsstudie VX22-121-106. Dabei traten lediglich in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen SUE auf, die den Häufigkeitskriterien entsprachen. Insgesamt waren 9 von 75 Patientinnen und Patienten (12,0%) betroffen, mit einer Ereignisrate von 10,45 pro 100 Patientenjahre. Zu den am häufigsten berichteten PT zählten infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose mit 7 Patientinnen und Patienten (9,3%).

Tabelle 4-270: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 96 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OL-Safety Set; VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1))

Verlängerungsstudie VX22-121-106	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	N = 75	
SOC/PT	n (%)	Ereignisse/100 Patientenjahre
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamte SOC	5 (6,7)	4,18
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	4 (5,3)	2,79

MedDRA Version 28.0.

Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

SOC und PT werden nur berichtet, wenn die Ereignisse 1) bei mindestens 5% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe beobachtet wurden oder 2) bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1% der Patientinnen und Patienten der Behandlungsgruppe aufgetreten sind.

Ereignisse des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in den UE-Analysen enthalten, und werden auch in den Ergebnissen zur Morbidität dargestellt im Kontext der pulmonalen Exazerbationen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Tabelle 14.3.2.7c1a aus der Zusatzanalyse zur Studie V X22-121-106 (239).

Tabelle 4-270 zeigt die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit schwere UE (Grad ≥3) nach SOC und PT bis Woche 96 in Teil A, Kohorte 1 der Verlängerungsstudie VX22-121-106. Schwere UE (Grad ≥3) wurden lediglich innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 5 von 75 Patientinnen und Patienten (6,7%) berichtet. Die Ereignisrate betrug 4,18 pro 100 Patientenjahre. Zu den am häufigsten berichteten PT zählten infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose mit 4 Patientinnen und Patienten (5,3%).

In der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) zeigen sich für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach SOC und PT insgesamt vergleichbare Ergebnisse wie in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, was das günstige Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ auch bei langfristiger Anwendung bestätigt.

4.3.2.3.3.12 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (Nordamerika, Rest der Welt)
- $LCI_{2,5}$ zu Baseline (<7.5 vs. ≥7.5)

Die Subgruppenanalysen wurden nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen durchgeführt. Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt generell dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg vorliegt, d. h. p<0,05 für den Subgruppenfaktor. In allen anderen Fällen wird auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G enthalten.

Die Auswahl der durchzuführenden Subgruppenanalyen folgt den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers und den aktuell gültigen Modulvorlagen für dieses Dossier (17). Demnach werden Subgruppenanalysen durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens zehn Patientinnen und Patienten umfasst bzw. falls bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für UE, deren Subgruppenergebnisse auf Ebene der SOC bzw. PT dargestellt werden sollen, gelten zusätzlich die folgenden Kriterien: Diese Analysen werden grundsätzlich ausschließlich dann durchgeführt und sind in den Zusatzanalysen enthalten, wenn sie auf Gesamtstudienebene durchgeführt wurden, jede Subgruppe mindestens zehn Patientinnen und Patienten umfasst und mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Von diesen Subgruppenergebnissen werden schließlich diejenigen auf Ebene der SOC und PT in diesem Dossier dargestellt, für die die Effektmodifikation statistisch signifikant (p-Wert <0,05 für den jeweiligen Subgruppenfaktor) ist.

Tabelle 4 -271 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (FAS)

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Mortalität: Anzahl der Todesfälle			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60mmol/L			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30mmol/L			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des BMI			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Körpergröße			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für alle Domänen (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für alle Domänen (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für alle Domänen (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
non-(F/MF)	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für alle Domänen (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (signifikante SOC/PT)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT (signifikante SOC/PT)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT (signifikante SOC/PT)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT (signifikante SOC/PT)			
Alle Patientinnen und Patienten	○	○	○
F/MF	○	○	○
non-(F/MF)	○	○	○
○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-272 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-272: Ergebnisse der Subgruppentests je Endpunkt für die Studie VX21-121-105 (FAS (Teil B, Kohorte 1))

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Mortalität: Anzahl der Todesfälle			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,6683	0,8154	0,3831

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
F/MF	-	0,7089	-
non-(F/MF)	0,4166	0,7840	-
Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$			
Alle Patientinnen und Patienten	**0,0004**	0,5202	0,8616
F/MF	-	0,4223	-
non-(F/MF)	**0,0004**	0,8921	-
Morbidität: Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration			
Alle Patientinnen und Patienten	0,2365	0,2724	0,5693
F/MF	-	0,9086	-
non-(F/MF)	0,9397	0,1599	-
Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60mmol/L			
Alle Patientinnen und Patienten	**0,0367**	0,7593	0,4396
F/MF	-	0,8130	-
non-(F/MF)	0,5525	>0,9999	-
Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30mmol/L			
Alle Patientinnen und Patienten	0,1165	0,6778	0,5571
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	0,7801	0,2363	-
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	0,7605
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2)			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	0,7605
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5)			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Morbidität: Absolute Veränderung des BMI			
Alle Patientinnen und Patienten	**0,0273**	0,5376	0,3926
F/MF	-	0,4544	-
non-(F/MF)	**0,0484**	0,5146	-
Morbidität: Absolute Veränderung des BMI z-Scores			
Alle Patientinnen und Patienten	**0,0135**	0,0510	0,9218
F/MF	-	0,3524	-
non-(F/MF)	**0,0363**	0,0822	-
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts			
Alle Patientinnen und Patienten	0,1330	0,5313	0,7054
F/MF	-	0,6517	-
non-(F/MF)	0,1199	0,5170	-
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores			
Alle Patientinnen und Patienten	**0,0153**	0,4962	0,8992
F/MF	-	0,6578	-
non-(F/MF)	**0,0354**	0,5321	-
Morbidität: Absolute Veränderung der Körpergröße			
Alle Patientinnen und Patienten	0,0986	0,4089	0,1315
F/MF	-	0,7490	-
non-(F/MF)	0,2332	0,2349	-

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores			
Alle Patientinnen und Patienten	0,1914	0,5643	0,2901
F/MF	-	0,3427	-
non-(F/MF)	0,2884	0,3205	-
Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,3066	0,2465	0,8058
F/MF	-	0,9564	-
non-(F/MF)	0,3174	0,1710	-
Morbidität: Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,3142	0,2057	0,6296
F/MF	-	0,5972	-
non-(F/MF)	0,6496	0,1402	-
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Eltern Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,9242	0,1453	0,4678
F/MF	-	0,6889	-
non-(F/MF)	0,5107	0,1630	-
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,5173	0,1967	0,4427
F/MF	-	0,1011	-
non-(F/MF)	0,6414	0,4330	-
Morbidität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,5745	0,5410	0,1735
F/MF	-	0,5876	-
non-(F/MF)	0,9881	0,2890	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,8997	0,3891	0,8784
F/MF	-	0,4469	-

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
non-(F/MF)	0,7671	0,4673	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,1284	0,6770	0,9477
F/MF	-	0,7487	-
non-(F/MF)	**0,0462**	0,1403	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,2115	0,2904	0,9535
F/MF	-	0,2829	-
non-(F/MF)	0,3103	0,3122	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,1053	0,6606	0,2280
F/MF	-	0,6182	-
non-(F/MF)	0,0852	0,7233	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,2229	0,5092	0,3430
F/MF	-	0,2133	
non-(F/MF)	0,9606	0,1873	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,1374	0,8245	0,5137
F/MF	-	0,9255	-
non-(F/MF)	0,4944	0,8943	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,3551	0,0852	0,8761
F/MF	-	0,7776	-
non-(F/MF)	0,6048	0,1919	-

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,3477	0,6533	0,9955
F/MF	-	0,1715	-
non-(F/MF)	0,5530	0,1474	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,1374	0,6299	0,9767
F/MF	-	0,8032	-
non-(F/MF)	0,3077	0,5926	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,9678	**0,0379**	0,4272
F/MF	-	0,7733	-
non-(F/MF)	0,7027	**0,0046**	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,6739	0,5357	0,0712
F/MF	-	0,9211	-
non-(F/MF)	0,4092	0,8400	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,4364	0,7135	0,1369
F/MF	-	0,6174	-
non-(F/MF)	0,5284	0,4631	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (Kinder-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,6920	0,3202	0,9277
F/MF	-	0,3944	-
non-(F/MF)	0,8639	0,8423	-

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version)			
Alle Patientinnen und Patienten	0,9168	0,7182	0,2702
F/MF	-	0,9151	-
non-(F/MF)	0,9604	0,4461	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE			
Alle Patientinnen und Patienten	0,7417	**0,0384**	0,3519
F/MF	-	0,1083	-
non-(F/MF)	>0,9999	0,1416	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten: Anzahl der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	-
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, Gesamte SOC***			
Alle Patientinnen und Patienten	0,5547	0,3999	0,3351
F/MF	-	0,4755	-
non-(F/MF)	0,5730	0,6902	-

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, PT „Husten“***			
Alle Patientinnen und Patienten	0,5492	0,5439	0,4374
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	0,7849	0,4402	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, PT „Schmerzen im Oropharynx“***			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	0,4754
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, Gesamte SOC***			
Alle Patientinnen und Patienten	0,1349	0,1506	0,2436
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	0,2679	0,6953	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, Gesamte SOC***			
Alle Patientinnen und Patienten	0,9600	0,5978	0,5560
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Gesamte SOC***			
Alle Patientinnen und Patienten	0,4742	0,1583	0,9502
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	>0,9999	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, PT „Fieber“***			
Alle Patientinnen und Patienten	-	0,4362	0,9443
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Untersuchungen“, Gesamte SOC***			

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Alle Patientinnen und Patienten	0,7647	0,5183	**0,0208**
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	0,0738	0,6734	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, Gesamte SOC***			
Alle Patientinnen und Patienten	**0,0111**	-	0,1451
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, PT „Kopfschmerzen“***			
Alle Patientinnen und Patienten	**0,0204**	-	0,2900
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT ***SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, Gesamte SOC***			
Alle Patientinnen und Patienten	-	-	0,6171
F/MF	-	-	-
non-(F/MF)	-	-	-

Subgruppen-Kriterien: Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) mindestens 10 Patientinnen und Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) und 2) für dichotome Endpunkte mindestens 10 Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor).

Bei den Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit basieren die p-Werte auf einem Chi-Quadrat-Test.

p-Werte für UE auf Ebene der SOC/PT werden nur dann berichtet, wenn 1) die entsprechende Analyse auf Studienebene durchgeführt wurde; 2) es mindestens zehn Patientinnen und Patienten in jeder Subgruppe (pro Faktor) gibt; und 3) es für mindestens 10 Patientinnen und Patienten mit Ereignissen in mindestens einer der Subgruppen (pro Faktor) gibt. Für die restlichen Auswertungen zur Sicherheit/Verträglichkeit werden die p-Werte berichtet, falls die Bedingungen 2) und 3) erfüllt sind.

Die p-Werte werden für jedes Subgruppenmerkmal nur dann angegeben, wenn die Subgruppen-Kriterien erfüllt sind. Wenn diese nicht erfüllt sind, wird „-“ angegeben.

Für kontinuierliche Endpunkte wird bei der Betrachtung aller Patientinnen und Patienten die Effektmodifikation anhand eines MMRM berechnet mit Visite und Genotyp (F/MF vs. Rest) und das jeweilige Subgruppenmerkmal als feste Effekte und dem jeweiligen Baseline-Wert als Kovariable im Modell. Bei der Analyse der F/MF und non-(F/MF)-Mutationsgruppen wurde der Genotyp aus dem Modell entfernt.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Endpunkt Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1)	**Geschlecht**	**Region**	**$LCI_{2,5}$ zu Baseline**
Quelle: Tabelle 1.2.2.1.1, Tabelle 1.2.2.2.1, Tabelle 1.2.2.3.1, Tabelle 1.2.2.4.1, Tabelle 1.2.2.4.2.1, Tabelle 1.2.2.4.3.1, Tabelle 1.2.2.5.1, Tabelle 1.2.2.6.1, Tabelle 1.2.2.7.1, Tabelle 1.2.2.8.1, Tabelle 1.2.2.9.1, Tabelle 1.2.2.10.1.1, Tabelle 1.2.2.10.2.1, Tabelle 1.2.2.10.3.1, Tabelle 1.2.2.10.4.1, Tabelle 1.2.2.11.1.1, Tabelle 1.2.2.11.2.1, Tabelle 1.2.2.12.1.1, Tabelle 1.2.2.12.2.1, Tabelle 1.2.2.13.1, Tabelle 1.2.2.14.1, Tabelle 1.2.2.15.1, Tabelle 1.2.2.16.1, Tabelle 1.3.2.1.1, Tabelle 1.3.2.2.1, Tabelle 1.3.2.3.1, Tabelle 1.3.2.4.1, Tabelle 1.3.2.11.1, Tabelle 1.3.2.12.1, Tabelle 2.2.2.1.1, Tabelle 2.2.2.2.1, Tabelle 2.2.2.3.1, Tabelle 2.2.2.4.1, Tabelle 2.2.2.4.2.1, Tabelle 2.2.2.4.3.1, Tabelle 2.2.2.5.1, Tabelle 2.2.2.6.1, Tabelle 2.2.2.7.1, Tabelle 2.2.2.8.1, Tabelle 2.2.2.9.1, Tabelle 2.2.2.10.1.1, Tabelle 2.2.2.10.2.1, Tabelle 2.2.2.10.3.1, Tabelle 2.2.2.10.4.1, Tabelle 2.2.2.11.1.1, Tabelle 2.2.2.11.2.1, Tabelle 2.2.2.12.1.1, Tabelle 2.2.2.12.2.1, Tabelle 2.2.2.13.1, Tabelle 2.2.2.14.1, Tabelle 2.2.2.15.1, Tabelle 2.2.2.16.1, Tabelle 2.3.2.1.1, Tabelle 2.3.2.2.1, Tabelle 2.3.2.3.1, Tabelle 2.3.2.4.1, Tabelle 2.3.2.11.1, Tabelle 2.3.2.12.1, Tabelle 3.2.2.1.1, Tabelle 3.2.2.2.1, Tabelle 3.2.2.3.1, Tabelle 3.2.2.4.1, Tabelle 3.2.2.4.2.1, Tabelle 3.2.2.4.3.1, Tabelle 3.2.2.5.1, Tabelle 3.2.2.6.1, Tabelle 3.2.2.7.1, Tabelle 3.2.2.8.1, Tabelle 3.2.2.9.1, Tabelle 3.2.2.10.1.1, Tabelle 3.2.2.10.2.1, Tabelle 3.2.2.10.3.1, Tabelle 3.2.2.10.4.1, Tabelle 3.2.2.11.1.1, Tabelle 3.2.2.11.2.1, Tabelle 3.2.2.12.1.1, Tabelle 3.2.2.12.2.1, Tabelle 3.2.2.13.1, Tabelle 3.2.2.14.1, Tabelle 3.2.2.15.1, Tabelle 3.2.2.16.1, Tabelle 3.3.2.1.1, Tabelle 3.3.2.2.1, Tabelle 3.3.2.3.1, Tabelle 3.3.2.4.1, Tabelle 3.3.2.11.1 und Tabelle 3.3.2.12.1 aus der Zusatzanalyse für Studie VX21-121-105 (69)			

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurden insgesamt bei der Betrachtung aller Endpunkte keine konsistenten und damit systematischen und fazitrelevanten Effektmodifikationen beobachtet.

4.3.2.3.3.12.1 Subgruppenanalysen: Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$

Für den Endpunkt absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 zeigte sich sowohl im FAS (Teil B, Kohorte 1) als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-273: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1))

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**			
	Alle Patientinnen und Patienten		**non-(F/MF)**	
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$				
Geschlecht	***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0004***		***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0004***	
	Männlich	**Weiblich**	**Männlich**	**Weiblich**
N	44	34	27	27
Baseline				
n	40	32	25	26
MW(SD)	6,60 (0,78)	6,67 (0,71)	6,47 (0,46)	6,55 (0,60)

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**			
	Alle Patientinnen und Patienten		**non-(F/MF)**	
Woche 24				
n	34	27	21	23
MW(SD)	6,35 (0,43)	6,60 (0,64)	6,31 (0,32)	6,59 (0,64)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	32	26	20	22
MW(SD)	-0,28 (0,53)	-0,03 (0,53)	-0,28 (0,51)	-0,01 (0,50)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
N	32	26	20	22
LS MW (SE)	-0,20 (0,05)	0,05 (0,07)	-0,23 (0,06)	0,08 (0,08)
95%-KI des LS MW	(-0,31; -0,09)	(-0,10; 0,20)	(-0,36; -0,11)	(-0,09; 0,26)
p-Wert	0,0013	0,5087	0,0013	0,3289
$LCI_{2,5}$ zu Baseline	***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,8616***		***p-Wert des Subgruppentests: -***	
	$LCI_{2,5}$ <7,5	**$LCI_{2,5}$ ≥7,5**	**$LCI_{2,5}$ <7,5**	**$LCI_{2,5}$ ≥7,5**
N	62	10	-	-
Baseline				
n	62	10	-	-
MW(SD)	6,40 (0,46)	8,04 (0,60)	-	-
Woche 24				
n	50	8	-	-
MW(SD)	6,34 (0,47)	6,97 (0,52)	-	-
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	50	8	-	-
MW(SD)	-0,06 (0,48)	-0,82 (0,47)	-	-
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
N	50	8	-	-
LS MW (SE)	-0,01 (0,05)	-0,47 (0,18)	-	-
95%-KI des LS MW	(-0,11; 0,08)	(-0,91; -0,02)	-	-
p-Wert	0,7508	0,0421	-	-

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. Rest) als feste Effekte sowie der $LCI_{2,5}$ Wert zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Für die Analyse der non-(F/MF)-Mutationsgruppe wurde der Genotyp als fester Effekt aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 12 und 24 geschätzt.
Quelle: Tabelle 2.2.2.9.2 und 3.2.2.9.2 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Für den Endpunkt absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) zeigte sich bei der Analyse aller Patientinnen und Patienten für männliche Patienten eine signifikante Veränderung innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Der LS-Mittelwert betrug -0,20 ([95%-KI] = [-0,31; -0,09]; p = 0,0013). Bei den Patientinnen gab es innerhalb der Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied. Der LS-Mittelwert betrug 0,05 ([95%-KI] = [-0,10; 0,20]; p = 0,5087).

Innerhalb der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich ebenfalls für die männlichen Patienten eine signifikante Veränderung innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Der LS-Mittelwert betrug -0,23 ([95%-KI] = [-0,36; -0,11]; p = 0,0013). Bei den Patientinnen gab es innerhalb der Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied. Der LS-Mittelwert betrug 0,08 ([95%-KI] = [-0,09; 0,26]; p = 0,3289).

Hierbei ist zu beachten, dass der $LCI_{2,5}$-Wert sowohl bei den Mädchen als auch bei den Jungen bereits zu Baseline sowie auch zu Woche 24 im normalen Bereich lag. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppenanalyse nach $LCI_{2,5}$ zu Baseline

Der Subgruppentest der Analyse der absoluten Veränderung des $LCI_{2,5}$ zeigte zwar keine statistisch signifikante Effektmodifikation nach $LCI_{2,5}$ zu Baseline an (p = 0,8616, alle Patientinnen und Patienten). Dennoch zeigten sich hier relevante Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Baseline von <7,5 bzw. ≥7,5. Während sich der $LCI_{2,5}$-Wert der Patientinnen und Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Baseline von <7,5 bis Woche 24 nicht statistisch signifikant veränderte, zeigte die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 für die Patientinnen und Patienten mit einem $LCI_{2,5}$ zu Baseline von ≥7,5 eine statistisch signifikante Verringerung des $LCI_{2,5}$-Werts mit einem LS-Mittelwert von -0,47 ([95%-KI] = [-0,91; -0,02]; p = 0,0421). Diese Verringerung führte dazu, dass 7 von 8 Patientinnen und Patienten, die zu Baseline einen erhöhten $LCI_{2,5}$-Wert (≥7,5) aufwiesen, nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine Verbesserung des $LCI_{2,5}$-Werts in den Normalbereich (<7,5) erzielen konnten, was darauf hindeutet, dass D-IVA/TEZ/VNZ die durch die Beeinträchtigung des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen gekennzeichnete frühe Lungenerkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter der Patientinnen und Patienten mit CF entwickelt, verbessern kann (67, 68).

4.3.2.3.3.12.2 Subgruppenanalysen: Morbidität: Schweißchloridkonzentration – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-274: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1))

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	Alle Patientinnen und Patienten	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L		
Geschlecht (p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0367)	**Männlich**	**Weiblich**
N	44	34
Nicht fehlender Wert zu Woche 24	41	33
Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 24, n (%)	36 (81,82)	33 (97,06)
95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten	(67,29; 91,81)	(84,67; 99,93)
Das 95%-KI wurde mittels Clopper-Pearson-Methode berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 3.2.2.4.2.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Für den Endpunkt Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten deskriptiv dargestellt. Es erreichten 36 Patienten (81,82%) und 33 Patientinnen (97,06%) eine Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L. Hinsichtlich der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration zeigte sich jedoch kein relevanter Einfluss des Subgruppenmerkmals Geschlecht mit bedeutsamen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration bei beiden Geschlechtern. Zudem zeigte sich eine Überlappung der 95%-KI für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 24 der beiden Subgruppen. Daher wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.2.3.3.12.3 Subgruppenanalysen: Morbidität: Wachstumsparameter und Ernährungszustand – weitere Untersuchungen

Für die Endpunkte absolute Veränderung des BMI, des BMI z-Scores und des Körpergewichts z-Scores zeigten sich sowohl in der Analyse aller Patientinnen und Patienten (Teil B, Kohorte 1) als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe statistisch signifikante Effektmodifikationen hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-275: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des BMI und des BMI z-Scores bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1))

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**			
	Alle Patientinnen und Patienten		**non-(F/MF)**	
Absolute Veränderung des BMI				
Geschlecht	***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0273***		***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0484***	
	Männlich	**Weiblich**	**Männlich**	**Weiblich**
N	44	34	27	27
Baseline				
n	44	34	27	27
MW(SD)	17,30 (2,33)	16,23 (1,70)	17,26 (2,44)	16,29 (1,70)
Woche 24				
n	44	34	27	27
MW(SD)	17,41 (2,64)	16,58 (2,07)	17,38 (2,77)	16,65 (2,08)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	44	34	27	27
MW(SD)	0,11 (0,67)	0,35 (0,79)	0,12 (0,67)	0,37 (0,86)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
N	44	34	27	27
LS MW (SE)	0,11 (0,10)	0,35 (0,13)	0,12 (0,12)	0,37 (0,16)
95%-KI des LS MW	(-0,08; 0,31)	(0,08; 0,62)	(-0,14; 0,37)	(0,03; 0,70)
p-Wert	0,2538	0,0137	0,3559	0,0321
Absolute Veränderung des BMI z-Scores				
Geschlecht	***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0135***		***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0363***	
	Männlich	**Weiblich**	**Männlich**	**Weiblich**
N	44	34	27	27
Baseline				
n	44	34	27	27
MW(SD)	0,30 (0,86)	-0,22 (0,81)	0,28 (0,87)	-0,14 (0,80)
Woche 24				
n	44	34	27	27
MW(SD)	0,20 (0,97)	-0,21 (0,91)	0,18 (0,95)	-0,11 (0,91)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	44	34	27	27
MW(SD)	-0,10 (0,26)	0,01 (0,36)	-0,09 (0,22)	0,03 (0,37)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	Alle Patientinnen und Patienten		non-(F/MF)	
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
N	44	34	27	27
LS MW (SE)	-0,10 (0,04)	0,01 (0,06)	-0,09 (0,04)	0,03 (0,07)
95%-KI des LS MW	(-0,18; -0,02)	(-0,11; 0,14)	(-0,18; -0,01)	(-0,12; 0,17)
p-Wert	0,0138	0,8290	0,0342	0,7181

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. Rest) als feste Effekte sowie der BMI-Wert oder BMI z-Score zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Für die Analyse der non-(F/MF)-Mutationsgruppe wurde der Genotyp als fester Effekt aus dem Modell entfernt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 2.2.2.2.2, 2.2.2.3.2, 3.2.2.2.2 und 3.2.2.3.2 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)

Tabelle 4-276: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1))

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	Alle Patientinnen und Patienten		non-(F/MF)	
Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores				
Geschlecht	***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0153***		***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0354***	
	Männlich	**Weiblich**	**Männlich**	**Weiblich**
N	44	34	27	27
Baseline				
n	44	34	27	27
MW(SD)	0,15 (0,92)	-0,18 (0,84)	0,14 (0,93)	-0,13 (0,89)
Woche 24				
n	44	34	27	27
MW(SD)	0,09 (1,02)	-0,15 (0,86)	0,08 (1,01)	-0,09 (0,92)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	44	34	27	27
MW(SD)	-0,06 (0,20)	0,04 (0,24)	-0,06 (0,19)	0,04 (0,25)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
N	44	34	27	27
LS MW (SE)	-0,06 (0,03)	0,04 (0,04)	-0,06 (0,04)	0,04 (0,05)
95%-KI des LS MW	(-0,12; 0,00)	(-0,05; 0,12)	(-0,13; 0,02)	(-0,06; 0,14)

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	Alle Patientinnen und Patienten		non-(F/MF)	
p-Wert	0,0455	0,4040	0,1215	0,4684

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf IVA/TEZ/ELX eingestellt waren, wurde der letzte vorhandene Wert vor der Verabreichung an Tag 1, einschließlich Screening-Bewertung, als Baseline verwendet.
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. Rest) als feste Effekte sowie der Körpergewicht z-Score zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Für die Analyse der non-(F/MF)-Mutationsgruppe wurde der Genotyp als fester Effekt aus dem Modell entfernt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 2.2.2.6.2 und 3.2.2.6.2 aus der Zusatzanalyse zu der Studie VX21-121-105 (69)

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) zeigte sich bei der Analyse aller Patientinnen und Patienten für die männlichen Patienten keine statistisch signifikante Veränderung innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Der LS-Mittelwert betrug 0,11 ([95%-KI] = [-0,08; 0,31]; p = 0,2538). Bei den Patientinnen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Behandlung. Der LS-Mittelwert betrug 0,35 ([95%-KI] = [0,08; 0,62]; p = 0,0137).

Innerhalb der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich ebenfalls für die männlichen Patienten keine statistisch signifikante Veränderung innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Der LS-Mittelwert betrug 0,12 ([95%-KI] = [-0,14; 0,37]; p = 0,3559). Bei den Patientinnen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Behandlung mit einem LS-Mittelwert von 0,37 ([95%-KI] = [0,03; 0,70]; p = 0,0321).

Für den Endpunkt absolute Veränderung des BMI z-Scores bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) zeigte sich bei der Analyse aller Patientinnen und Patienten für die männlichen Patienten eine statistisch signifikante Veränderung innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Der LS-Mittelwert betrug -0,10 ([95%-KI] = [-0,18; -0,02]; p = 0,0138). Bei den Patientinnen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Behandlung. Der LS-Mittelwert betrug 0,01 ([95%-KI] = [-0,11; 0,14]; p = 0,8290).

Innerhalb der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich ebenfalls für die männlichen Patienten eine signifikante Veränderung innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Der LS-Mittelwert betrug -0,09 ([95%-KI] = [-0,18; -0,01]; p = 0,0342). Bei den Patientinnen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Behandlung mit einem LS-Mittelwert von 0,03 ([95%-KI] = [-0,12; 0,17]; p = 0,7181).

Für den Endpunkt absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) zeigte sich bei der Analyse aller Patientinnen und Patienten für die männlichen Patienten eine statistisch signifikante Veränderung innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Der LS-Mittelwert betrug -0,06 ([95%-KI] = [-0,12; 0,00];

p = 0,0455). Bei den Patientinnen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Behandlung. Der LS-Mittelwert betrug 0,04 ([95%-KI] = [-0,05; 0,12]; p = 0,4040).

Innerhalb der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich weder für die Patienten (p = 0,1215) noch für die Patientinnen (p = 0,4684) ein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Insgesamt wurden in beiden Subgruppen nur minimale Veränderungen der Wachstumsparameter und des Ernährungszustandes beobachtet, die in ihrem Ausmaß als nicht klinisch relevant einzustufen sind. Dementsprechend ist auch die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant einzustufen.

4.3.2.3.3.12.4 Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R-Fragebogens – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline zeigte sich in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe für die Domäne Körperbild (Eltern-Version) eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht. Für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version) zeigte sich sowohl bei der Analyse aller Patientinnen und Patienten (Teil B, Kohorte 1) als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-277: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Eltern-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1))

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	non-(F/MF)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Eltern-Version)		
Geschlecht (p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0462)	**Männlich**	**Weiblich**
N	27	27
Baseline		
n	27	27
MW(SD)	79,42 (27,16)	78,81 (26,33)
Woche 24		
n	27	27
MW(SD)	88,07 (18,98)	76,95 (19,47)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24		
n	27	27

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	non-(F/MF)	
MW(SD)	8,64 (18,58)	-1,85 (21,85)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)		
n	27	27
LS MW (SE)	9,67 (2,61)	0,41 (2,56)
95%-KI des LS MW	(4,27; 15,07)	(-4,87; 5,70)
p-Wert	0,0012	0,8738
Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie. Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell geht die Visite als fester Effekt sowie die mittlere Punktzahl der CFQ-R Domäne Körperbild zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Tabelle 2.2.2.10.4.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)		

Tabelle 4-278: Subgruppenergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität: Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie VX21-121-105 (FAS, Teil B, Kohorte 1))

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**			
	Alle Patientinnen und Patienten		**non-(F/MF)**	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version)				
Region	***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0379***		***p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0046***	
	Nordamerika	**Rest der Welt**	**Nordamerika**	**Rest der Welt**
N	47	31	36	18
Baseline				
n	47	28	36	16
MW(SD)	74,82 (21,48)	78,97 (20,81)	74,38 (22,51)	77,08 (21,26)
Woche 24				
n	47	31	36	18
MW(SD)	78,72 (23,95)	86,38 (15,90)	77,47 (24,70)	87,04 (13,34)
Absolute Veränderung zwischen Baseline und Woche 24				
n	47	28	36	16
MW(SD)	3,90 (18,93)	7,94 (21,35)	3,09 (20,85)	10,42 (23,47)
Absolute Veränderung bis Woche 24 (MMRM)				
n	47	28	36	16

Studie VX21-121-105	D-IVA/TEZ/VNZ			
	Alle Patientinnen und Patienten		non-(F/MF)	
LS MW (SE)	3,78 (2,51)	5,16 (2,81)	4,17 (2,98)	6,60 (3,78)
95%-KI des LS MW	(-1,28; 8,84)	(-0,64; 10,96)	(-1,88; 10,22)	(-1,47; 14,66)
p-Wert	0,1390	0,0789	0,1707	0,1017

Die Baseline ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis des Studienmedikaments in der Behandlungsphase der Studie.
Das MMRM-Modell beinhaltet Daten aller Visiten bis Woche 24. In das Modell gehen die Visite und der Genotyp (F/MF vs. Rest) als feste Effekte sowie die mittlere Punktzahl der CFQ-R Domäne Therapiebelastung zu Baseline als kontinuierliche Kovariable ein. Für die Analyse der non-(F/MF)-Mutationsgruppe wurde der Genotyp als fester Effekt aus dem Modell entfernt. Der Behandlungseffekt bis Woche 24 wurde durch Mittelwertbildung für die Wochen 16 und 24 geschätzt.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 2.2.2.10.3.2 und 3.2.2.10.3.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Eltern-Version) bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) zeigte sich innerhalb der non-(F/MF)-Mutationsgruppe für die männlichen Patienten eine signifikante Veränderung innerhalb der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ. Der LS-Mittelwert betrug 9,67 ([95%-KI] = [4,27; 15,07]; p = 0,0012). Bei den Patientinnen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der Behandlung. Der LS-Mittelwert betrug 0,41 ([95%-KI] = [-4,87; 5,70]; p = 0,8738).

In allen anderen Domänen der Eltern-Version des CFQ-R-Fragebogens zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Einfluss des Subgruppenmerkmals Geschlecht. Auch in der von den Patientinnen und Patienten selbst berichteten Kinder-Version wurde für die Domäne Körperbild keine Effektmodifikation durch das Geschlecht beobachtet. Die Effektmodifikation wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppenanalyse nach Region

Für den Endpunkt absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version) der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) zeigte sich bei der Analyse aller Patientinnen und Patienten und in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe für die nordamerikanischen Patientinnen und Patienten und den Patientinnen und Patienten aus dem Rest der Welt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied innerhalb der Behandlung. Die Effektmodifikationen wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.2.3.3.12.5 Subgruppenanalysen: Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten – weitere Untersuchung

Für den Endpunkt Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten, zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Region. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-279: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1))

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	Safety Set	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE		
Region (p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0384)	**Nordamerika**	**Rest der Welt**
N	47	31
n (%)	41 (87,23)	31 (100,00)

MedDRA Version 26.1
Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.
Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 3.3.2.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Subgruppenanalyse nach Region

Für den Endpunkt Gesamtrate der UE, die während der Behandlung bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) auftraten, wurde die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit UE deskriptiv dargestellt. Es erlitten 41 nordamerikanische Patientinnen und Patienten (87,23%) und 31 Patientinnen und Patienten (100%) aus dem Rest der Welt UE. In allen anderen Auswertungen der in der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) aufgetretenen UE wurde jedoch kein statistisch signifikanter Einfluss der Region beobachtet, sodass die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft wird.

4.3.2.3.3.12.6 Subgruppenanalyse: Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 zeigte sich in der SOC Untersuchungen eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals LCI 2,5 zu Baseline. In der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich sowohl in der gesamten SOC als auch im PT Kopfschmerzen eine statistisch signifikante Effektmodifikation hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Geschlecht. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-280 Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Set; Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1))

Studie VX21-121-105	**D-IVA/TEZ/VNZ**	
	Safety Set	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT		
$LCI_{2,5}$ zu Baseline (p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0208)	**<7,5**	**≥7,5**
N	62	10
Untersuchungen		
Gesamte SOC, n (%)	15 (24,19)	6 (60,00)
Geschlecht (p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0111)	**Männlich**	**Weiblich**
N	44	34
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamte SOC, n (%)	5 (11,36)	12 (35,29)
Geschlecht (p-Wert des Subgruppentests: p = 0,0204)	**Männlich**	**Weiblich**
N	44	34
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen, n (%)	4 (9,09)	10 (29,41)

MedDRA Version 26.1
Eine Patientin oder ein Patient mit mehreren Ereignissen innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in dieser Kategorie gezählt.
Ereignisse des PT infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose wurden aus den Gesamtraten der UE ausgeschlossen.
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: Tabelle 3.3.2.1.2 aus der Zusatzanalyse zur Studie VX21-121-105 (69)

Subgruppenanalyse nach $LCI_{2,5}$ zu Baseline

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde die Anzahl an Patientinnen und Patienten deskriptiv dargestellt. Es erlitten 15 von 62 Patientinnen und Patienten (24,19%) mit einem $LCI_{2,5}$ zu Baseline von <7,5 und 6 von 10 Patientinnen und Patienten (60,00%) mit einem $LCI_{2,5}$ zu Baseline von ≥7,5 UE innerhalb der SOC Untersuchungen. Da keine medizinische Rationale für ein unterschiedlich häufiges Auftreten von UE der SOC Untersuchungen in Abhängigkeit vom $LCI_{2,5}$ zu Baseline existiert und in keiner anderen Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ in der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) ein statistisch signifikanter Einfluss des $LCI_{2,5}$ zu Baseline beobachtet wurde, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Für den Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT bis Woche 24 der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) wurde die Anzahl an Patientinnen und Patienten deskriptiv dargestellt. Es erlitten 5 von 44 männlichen Patienten (11,36%) und 12 von 34 Patientinnen (35,29%) UE innerhalb der SOC Erkrankungen des Nervensystems. Dieser Effekt ist auf das unterschiedlich häufige Auftreten des PT Kopfschmerzen innerhalb der Erkrankungen des Nervensystems zurückzuführen. So berichteten 4 von 44 männlichen Patienten (9,09%) und 10 von 34 Patientinnen (29,41%) den PT Kopfschmerzen. Da keine medizinische Rationale für ein unterschiedlich häufiges Auftreten des PT Kopfschmerzen in Abhängigkeit vom Geschlecht existiert und in keiner anderen Auswertung der Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ in der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) ein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts beobachtet wurde, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse zweier RCT von hoher Qualität (VX20-121-102 und VX20-121-103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien weisen insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglichen für Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, den direkten Vergleich zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und der zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Bei Vorliegen von positiven Ergebnissen in einer RCT können **Hinweise** für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

In der Studie VX20-121-102 wurden Patientinnen und Patienten untersucht, die heterozygot für F508del sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe). Bei diesen Patientinnen und Patienten, insbesondere bei Vorliegen einer Klasse-I-Mutation ohne CFTR-Proteinproduktion, kann D-IVA/TEZ/VNZ nur das CFTR-Protein aus dem einzelnen F508del-Allel modulieren. Der Nachweis der Wirksamkeit in dieser Population zeigt daher, dass eine einzige ansprechende Mutation ausreicht, um einen klinischen Nutzen zu erzielen, unabhängig von der zweiten CFTR-Mutation. Zudem weisen Patientinnen und Patienten mit CF und diesem Genotyp unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX eine geringere CFTR-Funktion als die Patientinnen und Patienten in Studie VX20-121-103 mit generell zwei CFTR-Protein produzierenden und somit modulierbaren Mutationen auf, gemessen anhand einer höheren Schweißchloridkonzentration zu Studienbeginn. Die F/MF-Mutationsgruppe stellt somit die Patientenpopulation dar, bei der die größte Verbesserung der CFTR-Funktion

durch D-IVA/TEZ/VNZ zu erwarten ist (6). Dies spiegelt sich auch in dem im Vergleich zu Studie VX20-121-103 geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten wider, die zu Baseline (unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX) eine CFTR-Funktion im Normalbereich erreichten (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) (5).

Die Studie VX20-121-103 untersuchte Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (exklusive F/MF-Genotyp), die entweder homozygot für die F508del-Mutation oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (non-(F/MF)-Mutationsgruppe). Patientinnen und Patienten, die mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX-ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurden eingeschlossen, um die Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ auch in dieser Population nachzuweisen. Diese Patientinnen und Patienten weisen unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX höhere CFTR-Funktionswerte gemessen anhand einer niedrigeren Schweißchloridkonzentration auf als Patientinnen und Patienten mit einem F/MF-Genotyp. Vor diesem Hintergrund sind bei den Teilnehmenden der Studie VX20-121-103 unter D-IVA/TEZ/VNZ geringere zusätzliche Verbesserungen der CFTR-Funktion zu erwarten als in Studie VX20-121-102 (6). Dies spiegelt sich auch in dem im Vergleich zu Studie VX20-121-102 höheren Anteil an Patientinnen und Patienten wider, die bereits zu Baseline (unter Therapie mit IVA/TEZ/ELX) eine CFTR-Funktion im Normalbereich erreichten (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) (5).

Ergänzend werden die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine dreiteilige (Teil A, Teil B, Teil C), multizentrische, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) aufweisen. Die Studie VX20-121-104 ist aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch wird sie ergänzend als unterstützende Evidenz herangezogen, da sie wertvolle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten liefert und sowohl den unmittelbaren Behandlungseffekt nach der Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ als auch die Wirksamkeit im längerfristigen Verlauf abbildet und damit insgesamt zu einer aussagekräftigen Bewertung beiträgt. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX aufgrund der Verblindung und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT in den beiden Hauptstudien nicht untersucht werden konnte. In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, zeigt sich dieser Vorteil in verbesserten Punktzahlen in der CFQ-R-Domäne „Therapiebelastung“ sowie der TSQM-Domäne „Anwenderfreundlichkeit“.

Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung der Evidenz für D-IVA/TEZ/VNZ aus den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit denselben Mutationen. Zudem erfolgt die Übertragung des Zusatznutzens aus der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten.

Ergänzt werden die Nachweise der Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX20-121-104 (Teil A) durch die Ergebnisse der Studie VX21-121-105. Dabei handelt es sich um eine einarmige, zweiteilige (Teil A und Teil B), multizentrische offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und Patienten von 1 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation im CFTR-Gen. Teil A (Kohorte 1) untersuchte die Sicherheit und Pharmakokinetik von D-IVA/TEZ/VNZ über eine Behandlungsdauer von 22 Tagen und wird im vorliegenden Nutzendossier nicht dargestellt. Aus Teil B liegen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ über 24 Wochen vor, welche ergänzend im Nutzendossier dargestellt wurden. Die Teile A und B umfassen insgesamt drei Kohorten, die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Kohorte 1), im Alter von 2 bis 5 Jahren (Kohorte 2) und im Alter von 1 bis <2 Jahren (Kohorte 3) einschließen. Da nur Kohorte 1 im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt, wurden nur die Daten der Kohorte 1 dargestellt. Die Studie VX21-121-105 ist aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch wird die Studie ergänzend als unterstützende Evidenz dargestellt, da sie wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen liefert und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beiträgt.

Zur Darstellung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ in dieser Population wird zusätzlich Teil A der zweiteiligen (Teil A und Teil B), multizentrischen, offenen Phase-III-Multikohorten-Verlängerungsstudie VX22-121-106 herangezogen. Entsprechend der Hauptstudie VX21-121-105 werden auch hier ausschließlich die Daten der Kohorte 1 (Teil A) berücksichtigt. Aufgrund des Studiendesigns ist auch die Studie VX22-121-106 mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Dennoch wird sie ergänzend als unterstützende Evidenz herangezogen, da sie wertvolle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren im längerfristigen Verlauf liefert und die Nachhaltigkeit der beobachteten Therapieeffekte über 24 Wochen hinaus bestätigt.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Endpunkte umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit.

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit im Rahmen der Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ herangezogen werden, sind valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Evidenzstufe

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren beruht auf den Zulassungsstudien VX20-121-102 und VX20-121-103. Mit diesen RCT liegen zwei Studien mit hohem Evidenzgrad vor (Evidenzstufe Ib).

Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren beruht auf der Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf diese jüngere Patientenpopulation (Evidenztransfer). Der Nachweis des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt sind, beruht auf der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie VX20-121-103 (Evidenztransfer). Die Evidenzstufe wird daher ebenfalls als hoch angesehen.

Als unterstützende Evidenz werden zudem die Studien VX20-121-104 (Teil A), VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) dargestellt, welche mangels Kontrollarm einen niedrigen Evidenzgrad aufweisen (Evidenzstufe IV) aber durch das offene Studiendesign und/oder die jüngere Population ein umfassenderes Verständnis von D-IVA/TEZ/VNZ bieten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Anwendungsgebiet für D-IVA/TEZ/VNZ umfasst Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier primär auf Basis der beiden RCT VX20-121-102 und VX20-121-103. In diesen Studien sind Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (Studie VX20-121-102, F/MF-Mutationsgruppe) sowie Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die entweder homozygot für die F508del-Mutation, oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX-ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Studie VX20-121-103, non-(F/MF)-Mutationsgruppe).

Aufgrund der Verblindung der beiden Hauptstudien und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Zusatznutzen von D-IVA/TEZ/VNZ im Hinblick auf die Reduktion der Therapiebelastung und die Steigerung der Anwenderfreundlichkeit, die aus der einmal täglichen Gabe resultieren, aus methodischen Gründen in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nicht vergleichend untersucht werden. In der mündlichen Anhörung zum Orphan-Nutzenbewertungsverfahren zu D-IVA/TEZ/VNZ machten die klinischen Expertinnen und Experten deutlich, dass die Einmalgabe die Adhärenz in der klinischen Praxis signifikant verbessert und damit wesentlich zum Therapieerfolg beiträgt. Es wurde betont, dass bei vielen Kindern und Familien eine zweimal tägliche Gabe, im Abstand von ca. 12 Stunden und jeweils gekoppelt an eine fetthaltige Mahlzeit, im Alltag eine große Herausforderung darstellt. Die Möglichkeit einer Einmalgabe wird daher als entscheidende Option zur Verbesserung der Adhärenz und Reduktion der Therapielast angesehen (14). Dieser patientenrelevante Nutzen zeigt sich in verbesserten Punktzahlen in der CFQ-R-Domäne „Therapiebelastung“ sowie der TSQM-Domäne „Anwenderfreundlichkeit“ in der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ einmal täglich erhielten. Zudem wiesen die klinischen Expertinnen und Experten in der Anhörung darauf hin, dass sie im Behandlungsalltag mitunter klinische Verbesserungen beobachteten, die sie aufgrund der Studiendaten nicht erwarteten und die sie auf eine verbesserte Compliance der Patienten zurückführten (14).

Des Weiteren erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens durch die Übertragung des Zusatznutzens für D-IVA/TEZ/VNZ auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit diesen Mutationen sowie die Übertragung des Zusatznutzens aus der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten. Die Ergebnisse aus der Kohorte 1 der einarmigen Studie VX21-121-105 (Teil B), in der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf

IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen worden sind, werden unterstützend herangezogen.

Vor dem Hintergrund der überwiegend weißen Studienpopulationen, der Studiendurchführung in spezialisierten europäischen und nordamerikanischen CF-Zentren sowie des mit dem Versorgungsalltag vergleichbaren Therapiemodus einschließlich der medikamentösen sowie nicht medikamentösen unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten, die allen Studienteilnehmenden in gleichem Maße zur Verfügung standen, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit aller Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Zusammenführung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der für die Nutzenbewertung relevanten Studien anhand der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit/Verträglichkeit erläutert und abschließend bewertet. Eine Ergebnisübersicht der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 ist in Tabelle 4-281 dargestellt. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sind in Tabelle 4-282 dargestellt. Die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 sind in Tabelle 4-283 dargestellt.

Tabelle 4-281: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt – RCT VX20-121-102 und VX20-121-103

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle bis Woche 52	Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 52	RR = 0,8711 95%-KI = [0,6366; 1,1920] p-Wert = 0,3885	RR = 1,0421 95%-KI = [0,7576; 1,4335]; p-Wert = 0,7997	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bis Woche 52	RR = 0,5004 95%-KI = [0,2216; 1,1301] p-Wert = 0,0958	RR = 1,4298 95%-KI = [0,6225; 3,2840] p-Wert = 0,3994	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bis Woche 52	RR = 0,4038 95%-KI = [0,2005; 0,8133] p-Wert = 0,0111	RR = 1,0957 95%-KI = [0,5714; 2,1011] p-Wert = 0,7833	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bis Woche 52	RR = 0,4038 95%-KI = [0,2005; 0,8133] p-Wert = 0,0111	RR = 1,0957 95%-KI = [0,5714; 2,1011)] p-Wert = 0,7833	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung bis Woche 52	RR = 0,2973 95%-KI = [0,0833; 1,0609] p-Wert = 0,0616	RR = 0,7244 95%-KI = [0,2550; 2,0582] p-Wert = 0,5451	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotika-Behandlung bis Woche 52	Es sind während der Studienzeiträume keine pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung, aber nicht zu einer i.v. Antibiotika-Behandlung führten, aufgetreten.		Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,8413 95%-KI = [0,5777; 1,2253] p-Wert = 0,3677	HR = 1,0762 95%-KI = [0,7494; 1,5456] p-Wert = 0,6909	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,4863 95%-KI = [0,2098; 1,1271] p-Wert = 0,0928	HR = 1,4491 95%-KI = [0,6189; 3,3927] p-Wert = 0,3927	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 52 Wochen	HR = 0,3854 95%-KI = [0,1857; 0,7997] p-Wert = 0,0105	HR = 1,1021 95%-KI = [0,5609; 2,1653] p-Wert = 0,7779	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52	RR = 0,8392 95%-KI = [0,6284; 1,1207] p-Wert = 0,2349	RR = 0,8788 95%-KI = [0,6779; 1,1393] p-Wert = 0,3295	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2) bis Woche 52	RR = 0,8786 95%-KI [0,6422; 1,2019] p-Wert = 0,4181	RR = 0,8014 95%-KI = [0,6016; 1,0674] p-Wert = 0,1300	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5) bis Woche 52	RR = 0,5726 95%-KI = [0,1953; 1,6783] p-Wert = 0,3095	RR = 1,6536 95%-KI = [0,6960; 3,9288] p-Wert = 0,2546	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52	RR = 0,4929 95%-KI = [0,2470; 0,9838] p-Wert = 0,0448	RR = 1,5264 95%-KI = [0,7491; 3,1104] p-Wert = 0,2442	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Lungenfunktion (FEV_1%)			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,12 95%-KI = [-0,76; 1,00] p-Wert = 0,7918 Hedges‘ g = 0,03 Hedges‘ 95%-KI = [-0,17; 0,23] Hedges‘ p-Wert = 0,7917	Δ LS MW = 0,31 95%-KI = [-0,36; 0,99] p-Wert = 0,3597 Hedges‘ g = 0,08 Hedges‘ 95%-KI = [-0,09; 0,25] Hedges‘ p-Wert = 0,3597	Zusatznutzen nicht belegt
Schweißchloridkonzentration			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = -8,03 95%-KI = [-9,91; -6,14] p-Wert <0,0001 Hedges‘ g = -0,86 Hedges‘ 95%-KI = [-1,06; -0,65] Hedges‘ p-Wert <0,0001	Δ LS MW = -2,77 95%-KI = [-4,55, -0,98]; p-Wert = 0,0024 Hedges‘ g =-0,26 Hedges’ 95%-KI = [-0,43, -0,09]; Hedges’ p-Wert = 0,0025	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 52	RR = 1,1540 95%-KI = [1,0012; 1,3301] p-Wert = 0,0481	RR = 0,9685 95%-KI = [0,8964, 1,0465] p-Wert = 0,4182	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 52	RR = 1,9597 95%-KI = [1,3197; 2,9101] p-Wert = 0,0009	RR = 1,1124 95%-KI = [0,9223; 1,3416] p-Wert = 0,2654	**Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe Zusatznutzen nicht belegt für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Wachstumsparameter und Ernährungszustand			
Absolute Veränderung des BMI zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,22 95%-KI = [-0,05; 0,49] p-Wert = 0,1070 Hedges‘ g = 0,17 Hedges‘ 95%-KI = [-0,04; 0,37] Hedges‘ p-Wert = 0,1076	Δ LS MW = 0,16 95%-KI = [-0,05; 0,36] p-Wert = 0,1442 Hedges‘ g = 0,13 Hedges‘ 95%-KI = [-0,04; 0,30] Hedges‘ p-Wert = 0,1447	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,34 95%-KI = [0,07; 0,61] p-Wert = 0,0156 Hedges‘ g = 0,64 Hedges‘ 95%-KI = [0,11; 1,17] Hedges‘ p-Wert = 0,0181	Δ LS MW = 0,24 95%-KI = [0,06; 0,42] p-Wert = 0,0109 Hedges‘ g = 0,59 Hedges‘ 95%-KI = [0,13; 1,05] Hedges‘ p-Wert = 0,0125	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) zu Woche 52 gegenüber Baseline	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-0,29; 1,29] p-Wert = 0,2125 Hedges‘ g = 0,13 Hedges‘ 95%-KI = [-0,08; 0,34] Hedges‘ p-Wert = 0,2130	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-0,12; 1,12] p-Wert = 0,1140 Hedges‘ g = 0,14 Hedges‘ 95%-KI = [-0,03; 0,31] Hedges‘ p-Wert = 0,1145	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline (gepoolte Patienten-Version[a])	Δ LS MW = 2,40 95%-KI = [-0,28; 5,08] p-Wert = 0,0788 Hedges‘ g = 0,18 Hedges‘ 95%-KI = [-0,02; 0,38] Hedges‘ p-Wert = 0,0793	Δ LS MW = 0,66 95%-KI = [-1,40; 2,71] p-Wert = 0,5303 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,12; 0,22] Hedges‘ p-Wert = 0,5302	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene[a])	Δ LS MW = 0,96 95%-KI = [-3,27; 5,18] p-Wert = 0,6569 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges‘ p-Wert = 0,6569	Δ LS MW = 3,16 95%-KI = [-0,02; 6,34] p-Wert = 0,0517 Hedges‘ g = 0,17 Hedges‘ 95%-KI = [0,00; 0,35] Hedges‘ p-Wert = 0,0520	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,01 95%-KI = [-2,50; 2,52] p-Wert = 0,9923 Hedges‘ g = 0,00 Hedges‘ 95%-KI = [-0,20; 0,20] Hedges‘ p-Wert = 0,9923	Δ LS MW = -0,96 95%-KI = [-3,15; 1,24] p-Wert = 0,3939 Hedges‘ g = -0,07 Hedges‘ 95%-KI = [-0,24; 0,10] Hedges‘ p-Wert = 0,3938	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 1,53 95%-KI = [-0,90; 3,95] p-Wert = 0,2166 Hedges‘ g = 0,13 Hedges‘ 95%-KI = [-0,07; 0,33] Hedges‘ p-Wert = 0,2169	Δ LS MW = -1,49 95%-KI = [-3,70; 0,72] p-Wert = 0,1848 Hedges‘ g = -0,11 Hedges‘ 95%-KI = [-0,28; 0,05] Hedges‘ p-Wert = 0,1849	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,50 95%-KI = [-1,34; 2,33] p-Wert = 0,5938 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,15; 0,26] Hedges‘ p-Wert = 0,5937	Δ LS MW = -1,39 95%-KI = [-3,02; 0,24] p-Wert = 0,0943 Hedges‘ g = -0,14 Hedges‘ 95%-KI = [-0,31; 0,02] Hedges‘ p-Wert = 0,0946	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,51 95%-KI = [-1,75; 2,77] p-Wert = 0,6576 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges‘ p-Wert = 0,6575	Δ LS MW = -0,61 95%-KI = [-2,45; 1,24] p-Wert = 0,5186 Hedges‘ g = -0,06 Hedges‘ 95%-KI = [-0,22; 0,11] Hedges‘ p-Wert = 0,5185	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 0,28 95%-KI = [-2,04; 2,60] p-Wert = 0,8139 Hedges‘ g = 0,02 Hedges‘ 95%-KI = [-0,18; 0,23] Hedges‘ p-Wert = 0,8138	Δ LS MW = -0,87 95%-KI = [-3,07; 1,34] p-Wert = 0,4393 Hedges‘ g = -0,07 Hedges‘ 95%-KI = [-0,24; 0,11] Hedges‘ p-Wert = 0,4392	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 1,41 95%-KI = [-0,77; 3,58] p-Wert = 0,2044 Hedges‘ g = 0,13 Hedges‘ 95%-KI = [-0,07; 0,33] Hedges‘ p-Wert = 0,2047	Δ LS MW = -0,44 95%-KI = [-2,47; 1,58] p-Wert = 0,6659 Hedges‘ g = -0,04 Hedges‘ 95%-KI = [-0,21; 0,13] Hedges‘ p-Wert = 0,6658	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = 0,58 95%-KI = [-2,02; 3,18] p-Wert = 0,6636 Hedges‘ g = 0,04 Hedges‘ 95%-KI = [-0,16; 0,25] Hedges‘ p-Wert = 0,6635	Δ LS MW = 0,45 95%-KI = [-1,71; 2,61] p-Wert = 0,6799 Hedges‘ g = 0,04 Hedges‘ 95%-KI = [-0,13; 0,20] Hedges‘ p-Wert = 0,6797	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 0,42 95%-KI = [-2,37; 3,21] p-Wert = 0,7681 Hedges‘ g = 0,03 Hedges‘ 95%-KI = [-0,17; 0,24] Hedges‘ p-Wert = 0,7680	Δ LS MW = 1,51 95%-KI = [-0,75; 3,77] p-Wert = 0,1897 Hedges‘ g = 0,12 Hedges‘ 95%-KI = [-0,06; 0,29] Hedges‘ p-Wert = 0,1898	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene)	Δ LS MW = 2,06 95%-KI = [-0,37; 4,48] p-Wert = 0,0959 Hedges‘ g = 0,17 Hedges‘ 95%-KI = [-0,03; 0,38] Hedges‘ p-Wert = 0,0964	Δ LS MW = 0,59 95%-KI = [-1,45; 2,63] p-Wert = 0,5719 Hedges‘ g = 0,05 Hedges‘ 95%-KI = [-0,12; 0,22] Hedges‘ p-Wert = 0,5718	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version)	Δ LS MW = -0,24 95%-KI = [-2,63; 2,16] p-Wert = 0,8454 Hedges‘ g = -0,02 Hedges‘ 95%-KI = [-0,22; 0,18] Hedges‘ p-Wert = 0,8453	Δ LS MW = 0,32 95%-KI = [-1,69; 2,32] p-Wert = 0,7569 Hedges‘ g = 0,03 Hedges‘ 95%-KI = [-0,14; 0,20] Hedges‘ p-Wert = 0,7567	Zusatznutzen nicht belegt
Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication			
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Wirksamkeit	Δ LS MW = 5,25 95%-KI = [-9,29; 19,80] p-Wert = 0,4709 Hedges‘ g = 0,20 Hedges‘ 95%-KI = [-0,36; 0,77] Hedges‘ p-Wert = 0,4708	Δ LS MW = -1,89 95%-KI = [-12,50; 8,71] p-Wert = 0,7223 Hedges‘ g = -0,09 Hedges‘ 95%-KI = [-0,57; 0,40] Hedges‘ p-Wert = 0,7198	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Nebenwirkungen	Δ LS MW = -1,64 95%-KI = [-7,56; 4,29] p-Wert = 0,5813 Hedges‘ g = -0,16 Hedges‘ 95%-KI = [-0,73; 0,41] Hedges‘ p-Wert = 0,5804	Δ LS MW = 6,10 95%-KI = [-1,11; 13,31] p-Wert = 0,0959 Hedges‘ g = 0,41 Hedges‘ 95%-KI = [-0,08; 0,90] Hedges‘ p-Wert = 0,0959	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Anwenderfreundlichkeit	Δ LS MW = 0,37 95%-KI = [-9,47; 10,21] p-Wert = 0,9393 Hedges‘ g = 0,02 Hedges‘ 95%-KI = [-0,54; 0,59] Hedges‘ p-Wert = 0,9391	Δ LS MW = -2,06 95%-KI = [-10,41; 6,30] p-Wert = 0,6240 Hedges‘ g = -0,12 Hedges‘ 95%-KI = [-0,61; 0,37] Hedges‘ p-Wert = 0,6211	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 52 gegenüber Baseline für die Domäne Gesamtzufriedenheit	Δ LS MW = -4,55 95%-KI = [-13,38; 4,27] p-Wert = 0,3044 Hedges‘ g = -0,29 Hedges‘ 95%-KI = [-0,86; 0,27] Hedges‘ p-Wert = 0,3055	Δ LS MW = -0,63 95%-KI = [-9,08; 7,82] p-Wert = 0,8823 Hedges‘ g = -0,04 Hedges‘ 95%-KI = [-0,52; 0,45] Hedges‘ p-Wert = 0,8812	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE über 52 Wochen	RR = 0,9874 95%-KI = [0,9394; 1,0379] p-Wert = 0,6195	RR = 1,0289 95%-KI = [0,9914; 1,0678] p-Wert = 0,1327	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE über 52 Wochen	RR = 0,9838 95%-KI = [0,5593; 1,7304] p-Wert = 0,9547	RR = 0,7092 95%-KI = [0,4274; 1,1770] p-Wert = 0,1838	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden über 52 Wochen (Grad 1 bis Grad 5)			
Grad 1 (mild)	RR = 1,0581 95%-KI = [0,8241; 1,3586] p-Wert = 0,6579	RR = 1,1777 95%-KI = [0,9342; 1,4846] p-Wert = 0,1664	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 2 (moderat)	RR = 0,8892 95%-KI = [0,7232; 1,0932] p-Wert = 0,2651	RR = 0,9777 95%-KI = [0,8363; 1,1431] p-Wert = 0,7773	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 3 (schwer)	RR = 1,3251 95%-KI = [0,6779; 2,5901] p-Wert = 0,4104	RR = 0,8722 95%-KI = [0,5185; 1,4672] p-Wert = 0,6064	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	NA	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Grad 5 (Tod)	Es sind keine UE mit dem Schweregrad 5 während des Studienzeitraums aufgetreten		Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3)	RR = 1,3251 95%-KI = [0,6779; 2,5901] p-Wert = 0,4104	RR = 0,8422 95%-KI = [0,5030; 1,4101] p-Wert = 0,5136	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten	RR = 0,4580 95%-KI = [0,1434; 1,4630] p-Wert = 0,1876	RR = 1,5829 95%-KI = [0,6963; 3,5985] p-Wert = 0,2730	Zusatznutzen nicht belegt
UE nach SOC und PT über 52 Wochen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT über 52 Wochen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Grippe	RR = 1,9582 95%-KI = [0,9342; 4,1045] p-Wert = 0,0751	RR = 2,0988 95%-KI = [1,1820; 3,7268] p-Wert = 0,0114	Zusatznutzen nicht belegt[b]

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	**VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)**	
Sinusitis	RR = 1,0306 95%-KI = [0,4386; 2,4214] p-Wert = 0,9448	RR = 0,3522 95%-KI = [0,1680; 0,7384] p-Wert = 0,0057	Zusatznutzen nicht belegt[c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Sinus Sekretstauung	RR = 2,8857 95%-KI = [1,0594; 7,8601] p-Wert = 0,0382	RR = 1,8317 95%-KI = [0,8605; 3,8990] p-Wert = 0,1164	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag	RR = 1,3741 95%-KI = [0,5923; 3,1882] p-Wert = 0,4592	RR = 1,9569 95%-KI = [1,0217; 3,7481] p-Wert = 0,0429	Zusatznutzen nicht belegt
Psychiatrische Erkrankungen			
Gesamte SOC	RR = 0,5759 95%-KI = [0,3404; 0,9744] p-Wert = 0,0397	RR = 1,1589 95%-KI = [0,7640; 1,7579] p-Wert = 0,4877	Zusatznutzen nicht belegt
Angst	-	RR = 2,7136 95%-KI = [1,0773; 6,8356] p-Wert = 0,0342	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamte SOC	RR = 0,3221 95%-KI = [0,1203; 0,8622] p-Wert = 0,0241	RR = 0,6784 95%-KI = [0,3100; 1,4847] p-Wert = 0,3316	Zusatznutzen nicht belegt[d]
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT über 52 Wochen	Es sind während der Studienzeiträume keine SUE nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Behandlungseffekt		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)	VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT über 52 Wochen	Es sind während der Studienzeiträume keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		Zusatznutzen nicht belegt

a: Die Ergebnisse der Fragebögen für Kinder (12 und 13 Jahre) und Jugendliche/Erwachsene (ab 14 Jahre) wurden für die Analyse zusammengefasst und mit „gepoolte Patienten-Version“ gekennzeichnet. Ergebnisse der Fragebögen, die nur für Jugendliche bzw. Erwachsene Patientinnen und Patienten (ab 14 Jahre) vorlagen, wurden mit „Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene“ bezeichnet.

b:Dieser Effekt in dem PT Grippe wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da die übergeordnete SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie VX20-121-103 unauffällig war und es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Grippe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gibt. Daher wird der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft.

c: Dieser Effekt in dem PT Sinusitis wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Sinusitis unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt.

d: Dieser Effekt in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege könnte eine zufällige Beobachtung sein, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine offensichtliche medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt bzw. dies nicht in vorangegangenen Nutzenbewertungen für IVA/TEZ/ELX beobachtet worden ist.

NA: Behandlungseffekt, KI und p-Wert sind nicht berechenbar.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-282: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt für den ein Zusatznutzen beansprucht wird aus weiteren Untersuchungen – VX20-121-104, Teil A

Endpunkt	Behandlungseffekt				Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)		Patientinnen und Patienten aus der Hauptstudie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)		
	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-102	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-102	IVA/TEZ/ELX in VX20-121-103	D-IVA/TEZ/VNZ in VX20-121-103	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens					
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R zu Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domäne Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version)	n = 145 LS-MW = 6,5 95%-KI = [3,7; 9,4]	n = 149 LS-MW = 5,4 95% -KI = [2,6; 8,3]	n = 213 LS-MW = 7,0 95% -KI = [4,7; 9,4]	n = 205 LS-MW = 6,8 95% -KI = [4,4; 9,1]	**Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication					
Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM zu Woche 96 der Verlängerungsstudie gegenüber Baseline der Hauptstudie für die Domäne Anwenderfreundlichkeit	n = 21 LS-MW = 6,5 95%-KI = [-1,3; 14,3]	n = 21 LS-MW = 6,9 95%-KI = [-1,0; 14,8]	n = 29 LS-MW= 7,1 95%-KI = [0,4; 13,7]	n = 26 LS-MW = 6,7 95%-KI = [-0,2; 13,5]	**Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für F/MF-Mutationsgruppe **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten. Auch bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-12-104 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen stellen eine zentrale klinische Manifestation der zystischen Fibrose dar und sind maßgeblich für Morbidität und Mortalität verantwortlich (7). Sie gehen mit akuten Verschlechterungen bestehender Symptome einher, führen häufig zu irreversiblen Lungenschäden und erhöhen das Risiko weiterer Exazerbationen (8, 9). Insbesondere schwere Exazerbationen sind mit einem dauerhaften Verlust an Lungenfunktion sowie einer reduzierten Lebenserwartung verbunden und erfordern häufig eine intensive Behandlung, einschließlich intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen (9-12).

Der Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation spiegelt sich maßgeblich in der notwendigen Therapieintensität wider. Gemäß S3-Leitlinie besteht ein klarer Zusammenhang zwischen dem Einsatz intravenöser Antibiotika und dem Schweregrad der Exazerbation (13). Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu D-IVA/TEZ/VNZ betonte Prof. Dr. Schwarz (DGP), dass i.v.-Therapien ein Marker für schwere Exazerbationen sind, die ambulant oder stationär behandelt werden können. Eine ambulant durchgeführte i.v.-Therapie weist bereits auf eine schwere Exazerbation hin, während eine stationäre Aufnahme eine weitere Eskalationsstufe darstellt und die schwersten klinischen Verläufe abbildet (14).

Vor diesem Hintergrund liefern sowohl Hospitalisierungen als auch mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen relevante Informationen zum Schweregrad der Erkrankung. Aufgrund der Möglichkeit einer ambulanten i.v.-Therapie gehen letztere über den Endpunkt „Hospitalisierung“ hinaus, da sie auch schwere, nicht zwingend stationär behandelte Exazerbationen erfassen.

Zur besseren Einordnung der Relevanz und des Schweregrads der beiden Operationalisierungen (Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation) sowie aufgrund ihrer potenziellen Überschneidung infolge einer möglichen stationären Gabe von i.v. Antibiotika, forderte der G-BA im Rahmen der mündlichen Anhörung des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu D-IVA/TEZ/VNZ die Nachreichung weiterer Auswertungen an (14). Die daraufhin vorgelegten Analysen zeigen, dass in den Studien VX20-121-102 (Tabelle 4-39) und VX20-121-103 (Tabelle 4-44) alle Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, mit i.v. Antibiotika behandelt wurden und damit zugleich die Definition einer „mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen“ erfüllten. Es führten jedoch nicht alle Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt wurden, auch zu einer Hospitalisierung. Damit wird die klare Patientenrelevanz beider Endpunkte eindeutig unterstrichen.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 wurde jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbationen in allen drei Kategorien innerhalb einer Analyseperiode von 52 Wochen analysiert. Ergänzend wurde, entsprechend der Anforderungen des G-BA, die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation sowie die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung und die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotikabehandlung dargestellt.

Darüber hinaus wurde das Auftreten eines UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ im Rahmen der Sicherheit und Verträglichkeit dokumentiert. Dieser Endpunkt stellt eine weitere Operationalisierung pulmonaler Exazerbationen dar. Eine konsistente Effektlage über unterschiedliche Operationalisierungen hinweg stärkt die Aussagekraft der Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt pulmonale Exazerbationen. In Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA wird dieser Endpunkt daher der Kategorie Morbidität zugeordnet (15).

Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) ergab sich für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR = 0,8711; [95%-KI] = [0,6366; 1,1920]; p = 0,3885). Dabei trat bis Woche 52 unter Behandlung mit IVA/TEZ/ELX bei 60 von 202 Patientinnen und Patienten (29,70%) mindestens eine pulmonale Exazerbation auf, während mit 50 von 196 Patientinnen und Patienten (25,51%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ numerisch weniger Patientinnen und Patienten mindestens eine pulmonale Exazerbation erlitten. Auch das Risiko für eine Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation war unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ numerisch geringer als unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX (RR = 0,5004; [95%-KI] = [0,2216; 1,1301]; p = 0,0958).

Für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ mit einem RR von 0,4038 ([95%-KI] = [0,2005; 0,8133]; p = 0,0111). Diese Analyse entspricht der Auswertung der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikatherapie führte, da in der Studie VX20-121-102 keine Patientin und kein Patient hospitalisiert wurde, ohne zugleich eine i.v. Antibiotikatherapie zu erhalten.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR = 0,8413; [95%-KI] = [0,5777; 1,2253]; p = 0,3677) Die Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb der Analyseperiode von 52 Wochen war unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX jedoch numerisch geringer (HR = 0,4863;[95%-KI] = [0,2098; 1,1271]; p = 0,0928).

Für die Analyse der Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen Exazerbation ergab sich hinsichtlich der ereignisfreien Wahrscheinlichkeit (Kaplan-Meier-Schätzer) zu Woche 52 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ mit einem Hazard Ratio von 0,3854 ([95%-KI] = [0,1857; 0,7997]; p = 0,0105). Dieser Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ hinsichtlich mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtiger Exazerbationen zeigt sich auch in der Analyse der i.v. Antibiotikagabe für jegliche Indikation: Während der Studie VX20-121-102 bekamen in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe 24,75% der Patientinnen und Patienten mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie, während in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe nur 12,24% der Patientinnen und Patienten mindestens eine i.v. Antibiotikatherapie benötigten (siehe Tabelle 4-21). Zu Studienbeginn erhielt keine Patientin bzw. kein Patient eine i.v. Antibiotikatherapie. Insgesamt war die Häufigkeit von i.v. Antibiotikatherapien in der F/MF-Mutationsgruppe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ damit weniger als halb so hoch wie unter der Behandlung mit der zVT IVA/TEZ/ELX.

Bei der Betrachtung der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem unerwünschen Ereignis (SUE) des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT mit einem RR von 0,4929 ([95%-KI] = [0,2470; 0,9838], p = 0,0448). Die Reduktion der Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose stellt laut den Kriterien gemäß AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender Symptome dar (16, 17) und ist daher patientenrelevant. Dementsprechend wurde das Auftreten einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose vom G-BA bereits in der Vergangenheit als patientenrelevant anerkannt (18-25).

Insgesamt liegt damit für die F/MF-Mutationsgruppe für den **Morbiditätsendpunkt pulmonale Exazerbationen**, welche in Form einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und/oder mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtiger Exazerbationen als schwere Symptome oder Folgekomplikationen einzuordnen sind, sowie für das Auftreten infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose in Form von SUE für D-IVA/TEZ/VNZ eine nachhaltige, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX vor (16, 17). Die Ergebnisse der Studie VX20-121-102 rechtfertigen einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die F/MF-Mutationsgruppe, welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) zeigten sich für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedweden Schweregrads), für die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation (jedweden Schweregrads) sowie für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit UE bzw. SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 52 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen, sodass ein Zusatznutzen für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe nicht belegt ist.

Hierbei ist zu beachten, dass die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedweden Schweregrads) in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-103) insgesamt geringer war als in der F/MF-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-102). Dies zeigt sich insbesondere im Vergleich der Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe (Studie VX20-121-103) mit denjenigen Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe, welche während der Studie VX20-121-102 mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden. Anhand der Baseline-Charakteristika ist ersichtlich, dass die Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bereits unter IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie eine höhere CFTR-Funktion (gemessen anhand einer geringeren Schweißchloridkonzentration, ein vom G-BA anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität) aufwiesen als die F/MF-Mutationsgruppe, was mit verbesserten klinischen Ergebnissen wie der Abnahme pulmonaler Exazerbationen und einer Verbesserung der Lebensqualität korreliert (26, 27). Zudem bestand damit aufgrund der wirksamen Vorbehandlung in der Run-in-Phase bei den Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe somit weniger Raum für eine weitere Verbesserung hinsichtlich des Auftretens pulmonaler Exazerbationen.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

Die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) bestätigt die Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbationen und zeigt, dass die therapeutischen Effekte von D-IVA/TEZ/VNZ auch unter einer langfristigen Behandlung aufrechterhalten bleiben.

Lungenfunktion

Der prozentuale Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert (FEV_1%), welches mittels Spirometrie erhoben wird, beschreibt die Lungenfunktion und liefert wichtige Informationen für die Diagnostik und Therapie der CF.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigte sich für den Endpunkt absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, weshalb ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Dies entspricht den Erwartungen, da die Studienergebnisse von IVA/TEZ/ELX nahelegen, dass eine Verbesserung der Lungenfunktion gemessen anhand des FEV1% in einer breiten Studienpopulation aufgrund von bspw. irreversibler Lungenschädigung oder gut erhaltener Lungenfunktion nicht möglich ist. Da die Lungenfunktion (FEV_1%) jedoch als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA für Arzneimittel bei der CF verwendet wird, wurde

ein Nichtunterlegenheits-Vergleich bzgl. dieses Endpunktes in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 gewählt (5, 28). Vor dem Hintergrund des ansonsten progredienten Verlusts der Lungenfunktion im Krankheitsverlauf der CF ist der langfristige Erhalt der Lungenfunktion, der sowohl in den Hauptstudien als auch in Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gezeigt wurde, unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ als therapeutischer Erfolg zu bewerten. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde von Pof. Dr. Schwarz der DGP außerdem hervorgehoben, dass die einmal tägliche Gabe von D-IVA/TEZ/VNZ in der klinischen Praxis zu einer verbesserten Adhärenz führt, welche sich bereits nach kurzer Zeit in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Die beobachteten Ergebnisse verdeutlichen zugleich eine Limitation des Endpunkts FEV_1%, in der modernen CF-Therapie: Durch die zunehmende Verbesserung der Behandlungsoptionen treten Deckeneffekte auf, sodass weitere Therapieverbesserungen nicht adäquat abgebildet werden können. Vor diesem Hintergrund erhält der Endpunkt der Schweißchloridkonzentration eine besondere Bedeutung. Dieser zeigt eine höhere Sensitivität und erlaubt somit, weiter verbesserte CFTR-Modulatortherapien vom aktuellen Behandlungsstandard zu differenzieren. Auch in anderen Indikationen wie der HIV, der Psoriasis, dem multiplen Myelom und der Hypercholesterinämie verringerte sich die Nachweisgrenze der Erkrankung oder das Gesamtüberleben der Patientinnen und Patienten verbesserte sich stetig (29-33).

Schweißchloridkonzentration

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese stellt einen direkten Indikator für die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins dar (34-36). Die Schweißchloridkonzentration zum Zeitpunkt der CF-Diagnose ist ein Prädiktor für das Langzeitüberleben und andere klinische Ergebnisse wie die Lungenfunktion sowie Wachstumsparameter und den Ernährungszustand (36).

Vor diesem Hintergrund besteht das zentrale therapeutische Ziel darin, den zugrundeliegenden CFTR-Defekt möglichst umfassend zu korrigieren, um CF-Patientinnen und -Patienten eine möglichst normale Lebenserwartung und Lebensqualität zu ermöglichen. Dabei ist jedes Inkrement extrem wertvoll (37), um bei allen CF-Patientinnen und -Patienten, die für eine CFTR-Modulatortherapie infrage kommen, die bestmögliche CFTR-Funktion zu erreichen und die Langzeitfolgen einer CF-Erkrankung stärker zu mindern (38, 39).

Die Relevanz der Schweißchloridkonzentration wird auch durch den G-BA und die Versorgungspraxis bestätigt, sodass der Schweißtest inzwischen als abrechenbare Leistung in der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung zur Beurteilung der Therapieeffektivität von CFTR-Modulatoren etabliert ist (127, 128).

Beurteilt wird der Schweißchloridtest u. a. anhand von Schwellenwerten, die direkte Auswirkungen auf die therapeutische Entscheidungsfindung haben. Der diagnostische Schwellenwert von 60 mmol/L ist wichtig, da bei einer Schweißchloridkonzentration von ≥60 mmol/L die Einschränkung der CFTR-Funktion eindeutig im CF-Bereich liegt, während sie bei einer Schweißchloridkonzentration im Bereich von 30 bis <60 mmol/L im Kontrollbereich liegt und weitere Diagnostik auf CF erforderlich ist, um eine Diagnose

sicherzustellen (40). Es ist zu erwarten, dass das Unterschreiten der diagnostischen Schwelle von 60 mmol/L mit einer bedeutsamen Verlangsamung der Krankheitsprogression einhergeht, da die CFTR-Funktion so weit verbessert wird, dass sie nicht mehr im für die CF-Diagnose hinreichenden Bereich liegt (26, 27). Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen eine geringere Abnahmerate der Lungenfunktion pro Jahr. Außerdem ist ein Schweißchloridwert von <60 mmol/L mit einer verringerten Mortalität assoziiert (36). Zudem korreliert eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration durch die Anwendung von CFTR-Modulatoren mit verbesserten klinischen Ergebnissen wie z. B. mit der Abnahme pulmonaler Exazerbationen und einer Verbesserung der Lebensqualität (27, 41, 42).

Ein Schweißchloridwert von <30 mmol/L entspricht einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Es ist davon auszugehen, dass bei einer Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L keine weiteren Schäden aufgrund der unzureichenden CFTR-Funktion akkumuliert werden und das Fortschreiten der Krankheit somit, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung, höchstwahrscheinlich vollständig aufgehalten wird.

Eine beim nordamerikanischen CF-Kongress (NACFC) 2025 publizierte Analyse, die den Zusammenhang zwischen der Schweißchloridkonzentration nach einer Behandlung mit CFTR-Modulatoren und der Häufigkeit von Antibiotikatherapien untersuchte, zeigte, dass das Erreichen einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L mit einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen einhergeht (42). Für die Analyse wurden CF-Patientinnen und -Patienten, die älter als 12 Jahre und homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für F508del sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe) und an den Phase-III-Studien zu Tezacaftor/Ivacaftor (n = 243), VX-659/Tezacaftor/Ivacaftor (n = 480), Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (n = 590) oder Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (n = 812) teilnahmen, gepoolt und anhand ihrer unter der Behandlung erreichten Schweißchloridkonzentration einer Gruppe zugeteilt (≥80 mmol/L, ≥60 bis <80 mmol/L, ≥30 bis <60 mmol/L und <30 mmol/L). Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der jährlichen Rate des Einsatzes intravenöser Antibiotika zwischen den verschiedenen Gruppen. So lag sie bei den Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration ≥80 mmol/L bei 0,94 ([95%-KI] = [0,75; 1,19]), bei den Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration von 60 bis <80 mmol/L bei 0,37 ([95%-KI] = [0,30; 0,45]) und bei den Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration von 30 bis <60 mmol/L bei 0,24 ([95%-KI] = [0,21; 0,28]), während sie bei den Patientinnen und Patienten, die eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L erreichten, nur noch 0,15 ([95%-KI] = [0,10; 0,20]) betrug (siehe Tabelle 4-12 und Abbildung 4-9). Somit konnte die jährliche Rate an i.v. Antibiosen in der Patientengruppe mit Schweißchloridkonzentrationen von ≥30 bis <60 mmol/L gegenüber den Patientinnen und Patienten mit Konzentrationen von ≥60 bis <80 mmol/L um ca. 35% reduziert werden. Die Patientinnen und Patienten, die nach der

Behandlung mit CFTR-Modulatoren eine Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L erreichten, was einer Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung entspricht, benötigten im Jahresverlauf sogar 60% weniger intravenöse Antibiotikatherapien als jene mit Konzentrationen von ≥60 bis <80 mmol/L (42).(26, 27)

Im Rahmen der mündlichen Anhörung des Orphan-Nutzenbewertungsverfahrens zu D-IVA/TEZ/VNZ bestätigten klinische Expertinnen und Experten sowohl die direkte Korrelation zwischen der Schweißchloridkonzentration und der CFTR-Funktion als auch deren klinische Relevanz für langfristige Behandlungsergebnisse. So hob Prof. Dr. Fabricius stellvertretend für die GPP hervor, dass es sich bei der Schweißchloridkonzentration um „ein sensibles, direktes Maß für die CFTR-Funktion" handelt, während Prof. Dr. Schwarz (DGP) betonte, dass niedrigere Schweißchloridkonzentrationen mit einer besseren Lebenserwartung verbunden sind und somit „auf lange Sicht einen erheblichen Vorteil" darstellen (14).

Die in den klinischen Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie der Verlängerungsstudie VX20-121-104 verwendeten Schwellenwerte der Schweißchloridkonzentration von <30 mmol/L und <60 mmol/L sind somit in der klinischen Praxis etabliert und valide. Auch der G-BA hat in früheren Verfahren den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt: Der G-BA führt aus, dass die Schweißchloridwerte „die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln" (19, 23, 43-54).

Vor diesem Hintergrund wurden in den genannten Studien die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline, der Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Schweißchloridwert von <60 mmol/L und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Schweißchloridwert <30 mmol/L nach 52 Wochen (VX20-121-102 und VX20-121-103) bzw. 96 Wochen (VX20-121-104 (Teil A)) erhoben.

Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) ergab sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX (LS-Mittelwertdifferenz = -8,03 mmol/L; [95%-KI] = [-9,91; -6,14], p <0,0001), was einer höheren Therapieeffektivität entspricht. Dabei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwertes von -0,4 (Hedges' g = -0,86; [95%-KI] = [-1,06; -0,65]; p <0,0001). Auch die Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 1,1540; [95%-KI] = [1,0012; 1,3301]; p = 0,0481). Die Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 1,9597; [95%-KI] = [1,3197; 2,9101] p = 0,0009) im Vergleich zur zVT. Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig oberhalb des reziproken Schwellenwerts von 1,$\overline{1}$1.

Diese deutliche, signifikante und klinisch relevante Absenkung des **Morbiditätsendpunkts Schweißchloridkonzentration** unter D-IVA/TEZ/VNZ stellt eine nachhaltige und große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT dar und rechtfertigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen für die F/MF-Mutationsgruppe**, welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)

In der Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Analyse des Anteils der Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und <30 mmol/L. Bei der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline zeigte sich hingegen auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT (LS-Mittelwertdifferenz = -2,77 mmol/L; [95%-KI] = [-4,55; -0,98]; p = 0,0024), was einer höheren Therapieeffektivität entspricht. Das 95%-KI der Effektgröße lag dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag (Hedges' g = -0;26; [95%-KI] = [-0,43; -0,09]; p = 0,0025). Hierbei ist zu beachten, dass die Schweißchloridkonzentration der non-(F/MF)-Mutationsgruppe, bei der überwiegend beide Allele zum Ansprechen auf CFTR-Modulation beitragen bzw. bei denen die Patientinnen und Patienten teilweise eine CFTR-Restfunktion zeigen, zu Baseline bereits in einem niedrigeren Bereich lag als bei der schwerer betroffenen F/MF-Mutationsgruppe, sodass hier weniger Raum zur Verbesserung vorlag (siehe Tabelle 4-55 undTabelle 4-58).

Dennoch verdeutlichen die Ergebnisse dieses Endpunkts, dass alle CF-Patientinnen und -Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration, ein vom G-BA anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität) durch D-IVA/TEZ/VNZ profitieren können. Daher wird dieser deutlich statistisch signifikante Vorteil für D-IVA/TEZ/VNZ hinsichtlich der Verbesserung der Schweißchloridkonzentration auch bei der non-(F/MF)-Mutationsgruppe als eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft. Daraus ergibt sich insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,** welcher auf Basis einer hochwertigen RCT als **Hinweis** einzustufen ist.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) wurde die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Tag 15 und Woche 52 der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie zu Tag 15 und zu Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 gegenüber Baseline der beiden Hauptstudien betrachtet. Woche 52 der Hauptstudien entspricht dabei dem Tag 1 der Verlängerungsstudie.

Die MMRM-Analyse ergab, dass die Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren, bis Woche 52 der Hauptstudien nach der Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase keine relevante Verbesserung der Schweißchloridkonzentration zeigten (siehe Tabelle 4-187). Im Gegensatz dazu wurde in der

Gruppe, die im Anschluss an die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Hauptstudien durchgehend mit D-IVA/TEZ/VNZ behandelt wurde, bereits zu Tag 15 der Hauptstudien eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration beobachtet (VX20-121-102: LS-Mittelwert = −6,3 mmol/L; [95%-KI] = [-7,7; -4,9]; VX20-121-103: LS-Mittelwert = −4,0 mmol/L; [95%-KI] = [-5,2; -2,8]). Ebenso zeigte sich bei den Studienteilnehmenden, die erst zu Beginn der Verlängerungsstudie von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt worden waren, bereits innerhalb von 15 Tagen nach der Umstellung eine ausgeprägte Reduktion der Schweißchloridkonzentration (VX20-121-102: LS-Mittelwert = −7,8 mmol/L; [95%-KI] = [−9,7; −6,0]; VX20-121-103: LS-Mittelwert = −8,2 mmol/L; [95%-KI] = [−9,7; −6,8]), die im Ausmaß mit der Reduktion in der Gruppe mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ vergleichbar war (VX20-121-102: LS-Mittelwert = −8,5 mmol/L; [95%-KI] = [−10,3; −6,7]; VX20-121-103: LS-Mittelwert = −6,7 mmol/L; [95%-KI] = [−8,1; −5,2]). Diese rasch erreichte Reduktion der Schweißchloridkonzentration konnte sowohl bei den umgestellten Studienteilnehmenden als auch bei den Studienteilnehmenden mit durchgehender Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie aufrechterhalten werden. Dementsprechend belegen die nach der Umstellung der Behandlung auf D-IVA/TEZ/VNZ rasch einsetzenden und langfristig stabilen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration eine substanzielle und anhaltende weitere Verbesserung der CFTR-Funktion.

Die Ergebnisse zur Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) zeigen zudem, dass unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten Schweißchloridkonzentrationen <60 mmol/L erreicht und langfristig aufrechterhalten werden können. Dabei kann durch die Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L noch erhöht werden. Dies spricht für eine nachhaltige Verbesserung der CFTR-Funktion, die mit einer Verlangsamung der Krankheitsprogression sowie mit klinisch relevanten Vorteilen wie mit der Abnahme pulmonaler Exazerbationen, einer Verbesserung der Lebensqualität sowie einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen einhergeht (26, 27, 41, 42).

Darüber hinaus konnten bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten unter D-IVA/TEZ/VNZ Schweißchloridkonzentrationen <30 mmol/L erreicht und langfristig aufrechterhalten werden. Auch hier führte die Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ zu einem weiteren Anstieg des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration in diesem Bereich. Diese Ergebnisse belegen eine langfristig anhaltende Normalisierung der CFTR-Funktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Wachstumsparameter und Ernährungszustand

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten verwendet und dient im vorliegenden Nutzendossier als

Morbiditätsendpunkt. Laut der S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“ wird für erwachsene Frauen mit CF ein BMI-Zielwert von 22 (oder darüber) und für erwachsene Männer mit CF von 23 (oder darüber) empfohlen (55). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird hingegen mit BMI-Perzentilen ein auf Alter und Geschlecht standardisierter Parameter genutzt (55).

Ein weiterer Parameter, der bei Kindern und Jugendlichen eine alters- und geschlechtsabhängige sowie objektive Einschätzung von Wachstum und Gewichtsentwicklung ermöglicht, ist der z-Score (56). Der z-Score einer Patientin oder eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen der Messwert vom Mittelwert bzw. Median der Referenzpopulation abweicht. Gemäß den Empfehlungen des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) basiert die Anwendung des BMI-z-Scores insbesondere darauf, dass sich Körpergröße, Körpergewicht und Körperzusammensetzung im Kindes- und Jugendalter dynamisch verändern und daher alters- und geschlechtsspezifische Normwerte notwendig sind, um den Ernährungsstatus valide beurteilen zu können (56). Der z-Score standardisiert den BMI somit im Verhältnis zu einer entsprechenden Normpopulation und ermöglicht dadurch die Erfassung von Unterschieden in Wachstumsgeschwindigkeit und Körperproportionen sowie eine verlässliche Klassifikation von Unter- und Übergewicht. Bei Kindern ohne CF gilt ein z-Score von -2 (entspricht der 3. BMI-Perzentile) allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (56). Bei Kindern mit CF (Schulkinder 5 bis 18 Jahre) wird als Grenzwert für eine interventionspflichtige Unterernährung die 15. BMI-Perzentile angesehen, ein anhaltender Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten oder ein Gewichtsstillstand über einen Zeitraum von 6 Monaten oder länger. Für alle Kinder und Jugendliche wird das Einhalten einer BMI-Perzentile von ≥50 empfohlen (55, 169). Ab einem Alter von 20 Jahren, wenn das Körperwachstum abgeschlossen ist, werden feste BMI-Grenzwerte angewendet, da die biologischen Variationen der Körperzusammensetzung deutlich geringer sind und somit keine altersabhängigen Normwerte mehr erforderlich sind.

In den Studien VX20-121-102 (F/MF-Mutationsgruppe) und VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe) ergab sich für die absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline und für die absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) gegenüber Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Analyse der absoluten Veränderung des BMI z-Scores bis Woche 52 für die Patientinnen und Patienten ≤20 Jahre zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ. In der F/MF-Mutationsgruppe betrug die LS-Mittelwertdifferenz 0,34 ([95%-KI] = [0,07; 0,61]; p = 0,0156), wobei das 95%-KI der Effektgröße nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag (Hedges' g = 0,64; [95%-KI] = [0,11; 1,17]; p = 0,0181). In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe betrug die LS-Mittelwertdifferenz 0,24 ([95%-KI] = [0,06; 0,42]; p = 0,0109), wobei auch hier das 95%-KI der Effektgröße nicht vollständig über der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag (Hedges' g = 0,59; [95%-KI] = [0,13; 1,05]; p = 0,0125). Dabei ist zu beachten, dass sowohl die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase in beiden

Behandlungsgruppen bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen, sodass hier kein Raum für weitere Verbesserungen vorlag. Daher ist hinsichtlich einer Verbesserung der Wachstumsparameter und des Ernährungszustandes der Patientinnen und Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Ergebnisse aus Teil A der Verlängerungsstudie VX20-121-104 zeigen jedoch, dass die Wachstumsparameter und der Ernährungszustand unter einer langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ stabil auf dem beobachteten sehr guten Niveau erhalten blieben.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein validiertes und anerkanntes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik für Studien im Indikationsgebiet der CF (57-61). Mit dem Fragebogen wird die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes der CF-Patientinnen und -Patienten anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (62, 63).

Zu den Domänen der Symptomatik des CFQ-R zählen Atmungssystem (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Gewichtsprobleme (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version) und Gastrointestinale Symptome (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version). Analysiert wurde die absolute Veränderung der mittleren Punktzahl in der jeweiligen Domäne des CFQ-R gegenüber Baseline. Da die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Versionen aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit stark eingeschränkt ist, wird aus den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nur die Analyse der gepoolten Patienten-Version und der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene des Fragebogens für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne zur Symptomatik, sodass die Analyse der absoluten Veränderung der mittleren Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe in den drei Domänen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. Die hohen Ausgangswerte in den CFQ-R-Domänen und damit die geringe Ausprägung der Symptomatik konnte unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) aufrechterhalten werden.

Fazit zur Morbidität

Für Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-102 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX insgesamt eine beträchtliche Verringerung des Risikos sowie der Zeit bis zu einer i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bzw. eine beträchtliche Verringerung des Risikos einer pulmonalen Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikatherapie führte. Dies spiegelte sich konsistent in einer beträchtlichen Verringerung des Risikos schwerwiegender infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose

wider. Darüber hinaus führte die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu IVA/TEZ/ELX zu einer beträchtlichen Verbesserung der Schweißchloridkonzentration und des Anteils an Patientinnen und Patienten, die eine normale CFTR-Funktion (Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L) erreichen. Auch konnte ein Erhalt der adäquaten Wachstumsparameter und des adäquaten Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Für Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-103 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX insgesamt ebenfalls eine relevante Verringerung der Schweißchloridkonzentration, was einer höheren Therapieeffektivität entspricht. Auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe konnte ein Erhalt der adäquaten Wachstumsparameter und des adäquaten Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Die ausgeprägte Reduktion der Schweißchloridkonzentration unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ zeigte sich sowohl für Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe (VX20-121-102) als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe (VX20-121-103) auch in den Ergebnissen der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A). Die Reduktion der Schweißchloridkonzentration wurde bereits 15 Tage nach der Umstellung von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase auf D-IVA/TEZ/VNZ in der Behandlungsphase der Hauptstudien deutlich. Auch bei den Patientinnen und Patienten, die in den Hauptstudien weiterhin mit IVA/TEZ/ELX behandelt worden waren und erst zu Beginn der Verlängerungsstudie auf D-IVA/TEZ/VNZ umgestellt wurden, war eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration bereits an Tag 15 nachweisbar. Die erreichte Reduktion konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum von Teil A der Verlängerungsstudie stabil aufrechterhalten werden. Vor diesem Hintergrund belegen die rasch einsetzenden und langfristig stabilen Reduktionen der Schweißchloridkonzentration unter D-IVA/TEZ/VNZ eine substanzielle und anhaltende weitere Verbesserung der CFTR-Funktion.

Im Vergleich zur zVT wird unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten beider Mutationsgruppen, insbesondere jedoch der Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation, nachhaltig verbessert. Für die Kategorie Morbidität ist daher für die F/MF-Mutationsgruppe ein **beträchtlicher Zusatznutzen** festzustellen. Dieser ergibt sich vor allem aus dem drastisch verringerten Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen, die eine i.v. Antibiotikatherapie erfordern bzw. zu einer Hospitalisierung und/oder einer i.v. Antibiotikatherapie führen. Die konsistenten Effekte werden zusätzlich durch die signifikante Verringerung des Auftretens schwerwiegender infektiöser pulmonaler Exazerbationen der zystischen Fibrose in Form eines SUE bestätigt. Darüber hinaus ist er durch die ausgeprägte Reduktion der Schweißchloridkonzentration mit einhergehender Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung bzw. gesunder Genträger (Carrier Level) begründet.

Für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe liegt aufgrund der deutlichen Reduktion der Schweißchloridkonzentration und der damit einhergehenden Verbesserung der CFTR-Funktion ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Studie VX20-121-102 ((F/MF)-Mutationsgruppe) und Studie VX20-121-103 (non-(F/MF)-Mutationsgruppe)

Zu den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R zählen Körperbild (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Essstörungen (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Gefühlslage (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Subjektive Gesundheitseinschätzung (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version), Körperliches Wohlbefinden (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Therapiebelastung (gepoolte Patienten-Version und Eltern-Version), Vitalität (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene und Eltern-Version), Rollenfunktion (Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene), Soziale Einschränkungen (gepoolte Patienten-Version) und Schulaktivitäten (Eltern-Version).

Da die Aussagekraft der Analyse der Eltern-Versionen aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit stark eingeschränkt ist, wird aus den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nur die Analyse der gepoolten Patienten-Version und der Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene des Fragebogens für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne zur Lebensqualität, sodass die Analyse der absoluten Veränderung der mittleren Punktzahl des CFQ-R gegenüber Baseline sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe in den zehn Domänen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte.

Aufgrund der Verblindung der beiden Hauptstudien und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Zusatznutzen von D-IVA/TEZ/VNZ im Hinblick auf die einmal tägliche Gabe sowie die damit verbundene Reduktion der Therapiebelastung aus methodischen Gründen in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nicht untersucht werden. Dieser patientenrelevante Zusatznutzen wird daher ergänzend auf Basis der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) abgeleitet, in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ einmal täglich erhielten.

Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A)

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme

von IVA/TEZ/ELX in der Domäne Therapiebelastung aufgezeigt werden. Zu Woche 96 zeigte sich über alle Behandlungsgruppen hinweg gegenüber Baseline der Hauptstudien eine absolute Zunahme der mittleren Punktzahl um 5,4 Punkte (SD = 17,1; n = 150) bis 7,6 Punkte (SD = 17,5; n = 210) (siehe Tabelle 4-237). Diese Verbesserung der Domäne Therapiebelastung nach Umstellung auf die einmal tägliche Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ wurde auch durch die MMRM-Analyse bestätigt: Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie zeigte sich konsistent für alle Patientinnen und Patienten eine deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahlen mit LS-Mittelwerten von 5,4 Punkten ([95%-KI] = [2,6; 8,3]) bis 7,0 Punkten ([95%-KI] = [4,7; 9,4]; siehe Tabelle 4-282).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die reduzierte Einnahmefrequenz mit einer geringeren Therapiebelastung für die Patientinnen und Patienten einhergeht. Die Einmalgabe stellt eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie dar, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme im Abstand von 12 Stunden und in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit, wodurch die Behandlung insgesamt erleichtert, und die Therapielast reduziert wird. Gleichzeitig ist diese Vereinfachung in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz verbunden, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Daher wird diese deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahl in der CFQ-R-Domäne Therapiebelastung sowohl bei der **F/MF-Mutationsgruppe** als auch bei der **non-(F/MF)-Mutationsgruppe** als eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft. Daraus ergibt sich insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,** welcher aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der offenen Verlängerungsstudie als **Anhaltspunkt** einzustufen ist.

Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Der TSQM ist ein standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation (64). Mittels des TSQM werden anhand von 14 Fragen vier Dimensionen abgefragt: Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit, wobei höhere Werte jeweils einer besseren Patientenzufriedenheit entsprechen.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigte sich für den Endpunkt Punktzahl des TSQM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund der Verblindung der beiden Hauptstudien und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT konnte der Zusatznutzen von D-IVA/TEZ/VNZ im Hinblick auf die einmal tägliche Gabe sowie die damit verbundene Verbesserung der Punktzahl in der Domäne Anwenderfreundlichkeit aus methodischen Gründen in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 nicht untersucht werden. Dieser patientenrelevante Zusatznutzen wird daher auf Basis der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) abgeleitet.

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte der Vorteil der

einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in der Domäne Anwenderfreundlichkeit aufgezeigt werden. Zu Woche 96 zeigte sich über alle Behandlungsgruppen hinweg gegenüber Baseline der Hauptstudien eine absolute Zunahme der mittleren Punktzahl um 6,4 Punkte (SD = 17,3; n = 26) bis 6,9 Punkte (SD = 16,0; n = 21) (siehe Tabelle 4-249). Diese Verbesserung der Domäne Anwenderfreundlichkeit nach Umstellung auf die einmal tägliche Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ wurde auch durch die MMRM-Analyse bestätigt: Zu Woche 96 der Verlängerungsstudie zeigte sich konsistent für alle Patientinnen und Patienten eine deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahlen mit LS-Mittelwerten von 6,5 Punkten ([95%-KI] = [-1,3; 14,3]) bis 7,1 Punkten ([95%-KI] = [0,4; 13,7]; siehe Tabelle 4-282).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die reduzierte Einnahmefrequenz mit einer höher wahrgenommenen Anwenderfreundlichkeit einhergeht und bestätigen, dass die Einmalgabe eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie darstellt, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit sowie den Abstand der Einnahmen bei der zVT von ca. 12 Stunden.

Daher wird diese deutliche Verbesserung der mittleren Punktzahl in der TSQM-Domäne Anwenderfreundlichkeit sowohl bei der **F/MF-Mutationsgruppe** als auch bei der **non-(F/MF)-Mutationsgruppe** als eine relevante Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft. Daraus ergibt sich insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen,** welcher aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der offenen Verlängerungsstudie als **Anhaltspunkt** einzustufen ist.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe und der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Hierbei ist zu beachten, dass bei der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ nur einmal täglich die Einnahme des Arzneimittels erforderlich ist, während bei der zVT IVA/TEZ/ELX zweimal täglich Tabletten eingenommen werden müssen. Dieser Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ konnte in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 aufgrund der Anpassung des Behandlungsregimes an die zVT, um eine Verblindung der Studienteilnehmenden und der Endpunkterheber zu ermöglichen, allerdings nicht untersucht werden.

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX hingegen gezeigt werden. So ergab die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ sowohl in der F/MF-Mutationsgruppe als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine relevante Erhöhung der mittleren Punktzahlen in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R und in der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM, was eine geringere Therapielast bzw. eine höhere Patientenzufriedenheit und damit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität

aufzeigt. In der klinischen Praxis konnte außerdem bereits beobachtet werden, dass die einmal tägliche Einnahme mit einer verbesserten Adhärenz einhergeht, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt daher sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** vor.

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX20-121-102 erlitten 191 von 202 Patientinnen und Patienten (94,55%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 183 von 196 Patientinnen und Patienten (93,37%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mindestens ein UE. Mindestens ein schweres UE (Grad ≥3) erlitten insgesamt 14 von 202 Patientinnen und Patienten (6,93%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 18 von 196 Patientinnen und Patienten (9,18%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Davon war keins der UE potenziell lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5). Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem SUE betrug 22 von 202 Patientinnen und Patienten (10,89%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 21 von 196 Patientinnen und Patienten (10,71%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zum Therapieabbruch führten UE bei insgesamt 9 von 202 Patientinnen und Patienten (4,46%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 4 von 196 Patientinnen und Patienten (2,04%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe.

In der Studie VX20-121-103 erlitten 271 von 289 Patientinnen und Patienten (93,77%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 274 von 284 Patientinnen und Patienten (96,48%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mindestens ein UE. Mindestens ein schweres UE (Grad ≥3) erlitten insgesamt 29 von 289 Patientinnen und Patienten (10,03%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 24 von 284 Patientinnen und Patienten (8,45%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Dabei erlitt eine Patientin bzw. ein Patient der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und keine Patientin bzw. kein Patient der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe mindestens ein potenziell lebensbedrohliches UE (Grad 4). Die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem SUE betrug 33 von 289 Patientinnen und Patienten (11,42%) in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 23 von 284 Patientinnen und Patienten (8,10%) in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe. Zum Therapieabbruch führten UE bei insgesamt 9 von 289 Patientinnen und Patienten (3,11%) der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und bei 14 von 284 Patientinnen und Patienten (4,93%) der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 lag unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gesamtraten der UE, der SUE, der UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5), der schweren UE (Grad ≥3) sowie der UE, die zum Therapieabbruch führten, vor. Daher ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

In der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) waren die Gesamtraten der während der Behandlung aufgetretenen UE konsistent mit den Ergebnissen der vorangegangenen Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und stützen damit das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ bei längerfristiger Anwendung.

UE nach SOC und PT

In der gemäß Dossiervorlage geforderten Detailbetrachtung für alle unerwünschten Ereignisse ergeben sich hinsichtlich einzelner SOC und PT nach MedDRA Unterschiede zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und IVA/TEZ/ELX. Analysiert wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, mit häufigen UE nach SOC und PT, mit häufigen SUE nach SOC und PT und mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT.

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sind keine UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, keine SUE nach SOC und PT und keine schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-102 für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 0,3221; [95%-KI] = [0,1203; 0,8622]; p = 0,0241). Dabei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwerts von 0,9. Dieser Effekt könnte eine zufällige Beobachtung sein, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da es keine offensichtliche medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX gibt bzw. dies nicht in vorangegangenen Nutzenbewertungen für IVA/TEZ/ELX beobachtet worden ist.

Für die Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in der Studie VX20-121-103 für den PT Grippe innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 2,0988; [95%-KI] = [1,1820; 3,7268]; p = 0,0114). Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig oberhalb des reziproken Schwellenwerts von 1,$\overline{1}$1. Dieser Effekt wird als zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist, da die übergeordnete SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Studie VX20-121-103 unauffällig war (71,97% in der IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 70,07% in der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe) und es keine plausible medizinische Rationale für ein vermehrtes Auftreten des PT Grippe unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gibt.

Des Weiteren zeigte sich für den PT Sinusitis derselben SOC wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von D-IVA/TEZ/VNZ (RR = 0,3522; [95%-KI] = [0,1680; 0,7384]; p = 0,0057). Hierbei lag das zum Effektschätzer korrespondierende 95%-KI vollständig unterhalb des Schwellenwerts von 0,8. Auch dieser für D-IVA/TEZ/VNZ vorteilhafte Effekt wird aus den zuvor genannten Gründen als eine zufällige Beobachtung eingeschätzt, welche nicht mit dem Arzneimittel assoziiert ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach SOC und PT in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) bestätigen die Ergebnisse der vorausgehenden Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 und unterstreichen das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ bei langfristiger Anwendung.

Insgesamt zeigten sich innerhalb des Endpunkts UE nach SOC und PT für beide Mutationsgruppen ausschließlich zufällige bzw. mutmaßlich zufällige Beobachtungen ohne offensichtliche medizinische Rationale, welche somit nicht mit dem Arzneimittel assoziiert sind. Daher ist hinsichtlich des Auftretens von UE nach SOC und PT ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fazit zur Sicherheit/Verträglichkeit

Sowohl für Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch für Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigten die Sicherheitsendpunkte eine sehr gute Vergleichbarkeit der beiden Behandlungen im Hinblick auf die Sicherheit/Verträglichkeit.

Für die Kategorie Sicherheit/Verträglichkeit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten sowie andere Genotypen

Die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf IVA/TEZ/ELX-ansprechenden Mutation im CFTR-Gen sind in Tabelle 4-283 dargestellt.

Tabelle 4-283: Übersicht über Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – VX21-121-105, Teil B, Kohorte 1

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle bis Woche 24	Es sind keine Todesfälle während der Studienzeiträume aufgetreten.		
Morbidität			
Pulmonale Exazerbationen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation bis Woche 24	n/N = 6/78 (7,69%) Ereignisrate pro Jahr = 0,15	n/N = 2/24 (8,33%) Ereignisrate pro Jahr = 0,17	n/N = 4/54 (7,41%) Ereignisrate pro Jahr = 0,15
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bis Woche 24	n/N = 1/78 (1,28%) Ereignisrate pro Jahr = 0,03	n/N = 0/24 Ereignisrate pro Jahr = 0	n/N = 1/54 (1,85%) Ereignisrate pro Jahr = 0,04
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika- behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bis Woche 24	n/N = 1/78 (1,28%) Ereignisrate pro Jahr = 0,03	n/N = 0/24 Ereignisrate pro Jahr = 0	n/N = 1/54 (1,85%) Ereignisrate pro Jahr = 0,04
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation bis Woche 24	n/N = 1/78 (1,28%) Ereignisrate pro Jahr = 0,03	n/N = 0/24 Ereignisrate pro Jahr = 0	n/N = 1/54 (1,85%) Ereignisrate pro Jahr = 0,04

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 24	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 1 oder 2) bis Woche 24	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (Maximum Grad 3, 4 oder 5) bis Woche 24	Es sind keine schweren UE (Maximum Grad 3, 4 oder 5) während des Studienzeitraums aufgetreten.		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem SUE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ bis Woche 24	n/N = 2/78 (2,56%)	n/N = 0/24	n/N = 2/54 (3,70%)
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)			
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) bis Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,07 95%-KI = [-2,05; 1,90] p-Wert = 0,9421	LS MW = 2,48 95%-KI = [-2,03; 6,98] p-Wert = 0,2585	LS MW = -0,91 95%-KI = [-3,20; 1,38] p-Wert = 0,4292
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$			
Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ bis Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,09 95%-KI = [-0,19; 0,01] p-Wert = 0,0832	LS MW = -0,12 95%-KI = [-0,33; 0,08] p-Wert = 0,2140	LS MW = -0,08 95%-KI = [-0,19; 0,04] p-Wert = 0,1827

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Schweißchloridkonzentration			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration bis Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -8,65 95%-KI = [-10,98; -6,32] p-Wert <0,0001	LS MW = -10,54 95%-KI = [-14,82; -6,26] p-Wert <0,0001	LS MW = -7,87 95%-KI = [-10,70; -5,03] p-Wert <0,0001
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L zu Woche 24	n/N = 69/78 (88,46%) 95%-KI = [79,22; 94,59]	n/N = 18/24 (75,00%) 95%-KI = [53,29; 90,23]	n/N = 51/54 (94,44%) 95%-KI = [84,61; 98,84]
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L zu Woche 24	n/N = 38/78 (48,72%) 95%-KI = [37,23; 60,31]	n/N = 5/24 (20,83%) 95%-KI = [7,13; 42,15]	n/N = 33/54 (61,11%) 95%-KI = [46,88; 74,08]
Wachstumsparameter und Ernährungszustand			
Absolute Veränderung des BMI zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 0,22 95%-KI = [0,05; 0,38] p-Wert = 0,0097	LS MW = 0,15 95%-KI = [-0,11; 0,42] p-Wert = 0,2440	LS MW = 0,24 95%-KI = [0,04; 0,45] p-Wert = 0,0226
Absolute Veränderung des BMI z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,05 95%-KI = [-0,12; 0,02] p-Wert = 0,1533	LS MW = -0,09 95%-KI = [-0,22; 0,05] p-Wert = 0,1882	LS MW = -0,03 95%-KI = [-0,12; 0,05] p-Wert = 0,4250
Absolute Veränderung des Körpergewichts (in kg) zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 1,67 95%-KI = [1,34; 2,00] p-Wert <0,0001	LS MW = 1,61 95%-KI = [1,05; 2,17] p-Wert <0,0001	LS MW = 1,70 95%-KI = [1,28; 2,12] p-Wert <0,0001
Absolute Veränderung des Körpergewicht z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = -0,02 95%-KI = [-0,07; 0,03] p-Wert = 0,4704	LS MW = -0,04 95%-KI = [-0,13; 0,06] p-Wert = 0,4348	LS MW = -0,01 95%-KI = [-0,07; 0,05] p-Wert = 0,7305
Absolute Veränderung der Körpergröße zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 2,73 95%-KI = [2,50; 2,97] p-Wert <0,0001	LS MW = 2,83 95%-KI = [2,41; 3,25] p-Wert <0,0001	LS MW = 2,69 95%-KI = [2,40; 2,98] p-Wert <0,0001

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores zu Woche 24 gegenüber Baseline	LS MW = 0,01 95%-KI = [-0,03; 0,05] p-Wert = 0,5430	LS MW = 0,03 95%-KI = [-0,03; 0,09] p-Wert = 0,2782	LS MW = 0,00 95%-KI = [-0,05; 0,05] p-Wert = 0,9226
Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline (Kinder-Version)	LS MW = 3,94 95%-KI = [1,53; 6,36] p-Wert = 0,0017	LS MW = 0,54 95%-KI = [-2,49; 3,57] p-Wert = 0,7134	LS MW = 5,45 95%-KI = [2,18; 8,71] p-Wert = 0,0015
Absolute Veränderung der Domäne Atmungssystem des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline (Eltern-Version)	LS MW = 1,80 95%-KI = [-0,81; 4,41] p-Wert = 0,1732	LS MW = -1,46 95%-KI = [-4,85; 1,93] p-Wert = 0,3824	LS MW = 3,25 95%-KI = [-0,25; 6,75] p-Wert = 0,0682
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version)	LS MW = 5,13 95%-KI = [0,37; 9,88] p-Wert = 0,0348	LS MW = 4,17 95%-KI = [-4,95; 13,28] p-Wert = 0,3535	LS MW = 5,56 95%-KI = [0,02; 11,09] p-Wert = 0,0493
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version)	LS MW = 4,50 95%-KI = [0,41; 8,59] p-Wert = 0,0314	LS MW = 6,52 95%-KI = [0,07; 12,97] p-Wert = 0,0478	LS MW = 3,59 95%-KI = [-1,72; 8,91] p-Wert = 0,1800
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gastrointestinale Symptome (Eltern-Version)	LS MW = 1,28 95%-KI = [-1,21; 3,77] p-Wert = 0,3085	LS MW = 1,85 95%-KI = [-2,79; 6,50] p-Wert = 0,4179	LS MW = 1,03 95%-KI = [-1,92; 3,98] p-Wert = 0,4872

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Kinder-Version)	LS MW = 7,11 95%-KI = [3,81; 10,41] p-Wert <0,0001	LS MW = 4,59 95%-KI = [1,03; 8,15] p-Wert = 0,0139	LS MW = 8,23 95%-KI = [3,72; 12,73] p-Wert = 0,0006
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperbild (Eltern-Version)	LS MW = 4,63 95%-KI = [1,55; 7,71] p-Wert = 0,0038	LS MW = 3,70 95%-KI = [0,27; 7,14] p-Wert = 0,0357	LS MW = 5,04 95%-KI = [1,23; 8,85] p-Wert = 0,0106
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Kinder-Version)	LS MW = 5,11 95%-KI = [1,87; 8,35] p-Wert = 0,0024	LS MW = -0,72 95%-KI = [-7,96; 6,51] p-Wert = 0,8363	LS MW = 7,69 95%-KI = [3,99; 11,40] p-Wert = 0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Essstörungen (Eltern-Version)	LS MW = 1,92 95%-KI = [-1,19; 5,04] p-Wert = 0,2230	LS MW = -0,35 95%-KI = [-6,63; 5,94] p-Wert = 0,9099	LS MW = 2,93 95%-KI = [-0,57; 6,43] p-Wert = 0,0990
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Kinder-Version)	LS MW = 3,75 95%-KI = [1,08; 6,42] p-Wert = 0,0065	LS MW = -2,26 95%-KI = [-7,26; 2,73] p-Wert = 0,3559	LS MW = 6,41 95%-KI = [3,24; 9,58] p-Wert = 0,0002
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Gefühlslage (Eltern-Version)	LS MW = 2,41 95%-KI = [0,74; 4,09] p-Wert = 0,0053	LS MW = -0,14 95%-KI = [-3,96; 3,69] p-Wert = 0,9406	LS MW = 3,55 95%-KI = [1,74; 5,36] p-Wert = 0,0003
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version)	LS MW = 1,21 95%-KI = [-1,07; 3,49] p-Wert = 0,2934	LS MW = 0,46 95%-KI = [-2,68; 3,61] p-Wert = 0,7633	LS MW = 1,54 95%-KI = [-1,47; 4,56] p-Wert = 0,3089

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version)	LS MW = 2,30 95%-KI = [-0,34; 4,94] p-Wert = 0,0871	LS MW = 0,24 95%-KI = [-3,84; 4,32] p-Wert = 0,9033	LS MW = 3,21 95%-KI = [-0,16; 6,57] p-Wert = 0,0617
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Körperliches Wohlbefinden (Eltern-Version)	LS MW = 1,28 95%-KI = [-0,61; 3,17] p-Wert = 0,1805	LS MW = -1,22 95%-KI = [-4,90; 2,47] p-Wert = 0,4916	LS MW = 2,39 95%-KI = [0,34; 4,44] p-Wert = 0,0231
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Kinder-Version)	LS MW = 4,30 95%-KI = [0,52; 8,08] p-Wert = 0,0265	LS MW = 2,90 95%-KI = [-2,94; 8,73] p-Wert = 0,3136	LS MW = 4,91 95%-KI = [0,03; 9,79] p-Wert = 0,0484
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Therapiebelastung (Eltern-Version)	LS MW = 8,26 95%-KI = [5,11; 11,41] p-Wert <0,0001	LS MW = 6,71 95%-KI = [0,69; 12,74] p-Wert = 0,0306	LS MW = 8,95 95%-KI = [5,18; 12,72] p-Wert <0,0001
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Vitalität (Eltern-Version)	LS MW = 0,56 95%-KI = [-1,65; 2,76] p-Wert = 0,6167	LS MW = 0,28 95%-KI = [-4,24; 4,80] p-Wert = 0,8998	LS MW = 0,68 95%-KI = [-1,89; 3,24] p-Wert = 0,5975
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Soziale Einschränkungen (Kinder-Version)	LS MW = 7,19 95%-KI = [3,86; 10,52] p-Wert <0,0001	LS MW = 3,57 95%-KI = [-2,35; 9,50] p-Wert = 0,2241	LS MW = 8,79 95%-KI = [4,65; 12,94] p-Wert <0,0001

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R bis Woche 24 gegenüber Baseline für die Domäne Schulaktivitäten (Eltern-Version)	LS MW = 3,42 95%-KI = [0,77; 6,07] p-Wert = 0,0121	LS MW = 0,87 95%-KI = [-4,61; 6,34] p-Wert = 0,7447	LS MW = 4,55 95%-KI = [1,47; 7,64] p-Wert = 0,0046
Sicherheit/Verträglichkeit			
Gesamtrate der UE, die während der Behandlung über 24 Wochen auftraten			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE	n/N = 72/78 (92,31%)	n/N = 22/24 (91,67%)	n/N = 50/54 (92,59%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE	n/N = 5/78 (6,41%)	n/N = 1/24 (4,17%)	n/N = 4/54 (7,41%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach maximalen individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5) über 24 Wochen			
Grad 1 (mild)	n/N = 39/78 (50,00%)	n/N = 7/24 (29,17%)	n/N = 32/54 (59,26%)
Grad 2 (moderat)	n/N = 33/78 (42,31%)	n/N = 15/24 (62,50%)	n/N = 18/54 (33,33%)
Grad 3 (schwer)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Grad 5 (Tod)	n/N = 0/78	n/N = 0/24	n/N = 0/54
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) über 24 Wochen	Es sind keine schweren UE (Grad ≥3) während des Studienzeitraums aufgetreten		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, über 24 Wochen	n/N = 1/78 (1,28%)	n/N = 0/24	n/N = 1/54 (1,85%)

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
UE nach SOC und PT[a] über 24 Wochen			
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT über 24 Wochen			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamte SOC	n/N = 35/78 (44,87%)	n/N = 13/24 (54,17%)	n/N = 22/54 (40,74%)
Infektion der oberen Atemwege	-	n/N = 5/24 (20,83%)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamte SOC	n/N = 51/78 (65,38%)	n/N = 17/24 (70,83%)	n/N = 34/54 (62,96%)
Husten	n/N = 36/78 (46,15%)	n/N = 11/24 (45,83%)	n/N = 25/54 (46,30%)
Schmerzen im Oropharynx	n/N = 13/78 (16,67%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 10/54 (18,52%)
Nasenverstopfung	n/N = 9/78 (11,54%)	n/N = 4/24 (16,67%)	-
Rhinorrhoe	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 9/54 (16,67%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamte SOC	n/N = 25/78 (32,05%)	n/N = 8/24 (33,33%)	n/N = 17/54 (31,48%)
Abdominalschmerz	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 8/54 (14,81%)
Schmerzen im Oberbauch	-	n/N = 3/24 (12,50%)	-
Erbrechen	n/N = 8/78 (10,26%)	-	n/N = 6/54 (11,11%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamte SOC	n/N = 22/78 (28,21%)	n/N = 7/24 (29,17%)	n/N =15/54 (27,78%)
Fieber	n/N = 16/78 (20,51%)	n/N = 4/24 (16,67%)	n/N = 12/54 (22,22%)
Ermüdung	-	n/N = 3/24 (12,50%)	-
Untersuchungen			
Gesamte SOC	n/N = 22/78 (28,21%)	n/N = 6/24 (25,00%)	n/N = 16/54 (29,63%)

Endpunkt	Behandlungseffekt		
	Studie VX21-121-105 FAS	Studie VX21-121-105 - Sensitivitätsanalyse	
		F/MF-Mutationsgruppe	non-(F/MF)-Mutationsgruppe
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamte SOC	n/N = 17/78 (21,79%)	n/N = 4/24 (16,67%)	n/N = 13/54 (24,07%)
Kopfschmerzen	n/N = 14/78 (17,95%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 11/54 (20,37%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamte SOC	n/N = 11/78 (14,10%)	n/N = 3/24 (12,50%)	n/N = 8/54 (14,81%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Gesamte SOC	n/N = 9/78 (11,54%)	-	n/N = 7/54 (12,96%)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT über 24 Wochen	Es sind keine SUE nach SOC und PT während des Studienzeitraums aufgetreten, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT über 24 Wochen	Es sind keine schweren UE (Grad ≥3) während des Studienzeitraums aufgetreten.		
a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind nur UE nach SOC und PT dargestellt, welche die Häufigkeitskriterien erfüllten.			

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) sind keine Todesfälle aufgetreten. Auch bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie VX22-12-106 (Kohorte 1) sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) trat bis Woche 24 insgesamt bei nur 6 von 78 Patientinnen und Patienten (7,69%) unter Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mindestens eine pulmonale Exazerbation auf. Die beobachtete Ereignisrate pro Jahr lag bei 0,15. Jeweils eine Patientin bzw. ein Patient wurde aufgrund einer pulmonalen Exazerbation hospitalisiert oder erlitt eine i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation. Dabei war die Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Exazerbationen in der F/MF-Mutationsgruppe und der non-(F/MF)-Mutationsgruppe insgesamt vergleichbar. UE des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ traten bei 13 von 78 Patientinnen und Patienten (16,67%) auf. Dabei waren alle UE maximal mild oder moderat (Grad 1 oder 2). Lediglich zwei der 78 Patientinnen und Patienten (2,56%) erlitten SUE in Form einer infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose.

Die geringe Anzahl an 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten, die pulmonale Exazerbationen erlitten, bestätigt das signifikant verringerte Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen sowie das verringerte Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbationen unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ aus der Studie VX20-121-102.

Die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) bestätigt insgesamt die Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbation und zeigt, dass die therapeutischen Effekte von D-IVA/TEZ/VNZ auch unter einer langfristigen Behandlung aufrechterhalten bleiben.

Lungenfunktion

<u>Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)</u>

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) war aufgrund der guten Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie über die 24-wöchige Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ insgesamt keine weitere Veränderung der Lungenfunktion mittels Spirometrie (FEV_1%) messbar. Der Mittelwert des FEV_1% der Patientinnen und Patienten betrug bereits zu Baseline 99,66% und blieb über die Dauer der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mit einem mittleren Wert von 99,97% in Woche 24 stabil in einem sehr guten und normalen Lungenfunktionsbereich nahe 100%.

Dabei ist zu beachten, dass die FEV_1%-Werte durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase sowohl bei den Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe bereits zu Baseline bei 94,25% bzw. 102,11% lagen und

damit kaum Raum für weitere Verbesserungen zuließen. Nichtsdestotrotz stieg das FEV_1% in der F/MF-Mutationsgruppe über die Dauer der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ von 24 Wochen auf einen mittleren Wert von 97,22%, während der Mittelwert der Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe mit 101,07% stabil auf dem bereits zu Baseline beobachteten sehr guten Niveau blieb.

Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$

In der Studie VX21-121-105 wurde die Lungenfunktion zusätzlich anhand des Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$) gemessen. Der $LCI_{2,5}$ ist ein Marker der Ventilationsinhomogenität der kleinen Atemwege und Lungenbläschen, der mittels Multiple-Breath-Washout-Test gemessen wird. Er stellt eine sensitivere Methode als die Spirometrie zur Detektion früher Lungenerkrankungen insbesondere bei Kindern dar und kommt daher vor allem bei der Untersuchung der Lungenfunktion bei Kindern zur Anwendung (65, 66).

Der Mittelwert des $LCI_{2,5}$ betrug zu Baseline 6,63 und war damit durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits im Normalbereich des $LCI_{2,5}$ von ≤7,5. Die Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 mittels MMRM ergab keine statistisch signifikante Veränderung, zeigte jedoch für die Gesamtpopulation eine numerische Verbesserung des $LCI_{2,5}$-Werts unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ mit einem LS-Mittelwert von -0,09 ([95%-KI] = [-0,19; 0,01]; p = 0,0832). Dabei waren keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Mutationsgruppen zu beobachten.

Eine Analyse der Patientinnen und Patienten, die zu Baseline einen $LCI_{2,5}$ im abnormen Bereich (>7,5) aufwiesen, ergab, dass 7 von 8 Patientinnen und Patienten, die sowohl einen Messwert zu Baseline als auch zu Woche 24 hatten, nach der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine Normalisierung des $LCI_{2,5}$ (≤7,5) erzielen konnten. Dies deutet darauf hin, dass D-IVA/TEZ/VNZ die durch die Beeinträchtigung des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen gekennzeichnete frühe Lungenerkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter der Patientinnen und Patienten mit CF entwickelt, verbessern kann (67-69).

Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX22-12-106 (Teil A, Kohorte 1) bestätigen, dass die Lungenfunktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ langfristig stabil im Normalbereich bleibt.

Schweißchloridkonzentration

In der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) hatten die Patientinnen und Patienten durch die Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase bereits zu Studienbeginn eine durchschnittliche Schweißchloridkonzentration unter dem diagnostischen Schwellenwert von 60 mmol/L. Dennoch zeigten auch die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten, genau wie die Patientinnen und Patienten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103, unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine weitere starke und statistisch signifikante Verringerung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline (LS MW = -8,65; [95%-KI] = [-10,98; -6,32]; p-Wert <0,0001). Dabei wiesen 69 von 78 Patientinnen und Patienten (88,46%) nach 24-wöchiger Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine

Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L und 38 der 78 Patientinnen und Patienten (48,72%) eine Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L auf.

Entsprechend der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 zeigt auch die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), dass alle CF-Patientinnen und Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung bis hin zur Normalisierung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration, ein vom G-BA anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität) durch D-IVA/TEZ/VNZ profitieren können. Hierbei lag die Schweißchloridkonzentration der schwerer betroffenen F/MF-Patientinnen und -Patienten zu Baseline in einem höheren Bereich als die der non-(F/MF)-Mutationsgruppe, sodass mehr Raum zur Verbesserung vorlag und die D-IVA/TEZ/VNZ-Behandlung bei diesen Patientinnen und Patienten zu einer stärkeren Verringerung der Schweißchloridkonzentration führte.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1), dass eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration bereits 15 Tage nach Umstellung von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase auf D-IVA/TEZ/VNZ in der Behandlungsphase der Hauptstudie VX21-121-105 erzielt wurde (LS-Mittelwert = -5,9 [95%-KI = -8,6; -3,3]), welche bis Woche 96 von Teil A der Verlängerungsstudie aufrechterhalten blieb (LS-Mittelwert = -6,2 [95%-KI = -9,9; -2,6]). Dies spricht für eine schnelle und dauerhafte Verbesserung der CFTR-Funktion unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ.

Wachstumsparameter und Ernährungszustand

In der Studie VX21-121-105 wurden das Körpergewicht, der BMI und die Körpergröße mit dem jeweiligen z-Score als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten verwendet.

Hierbei zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt Wachstumsparameter und Ernährungszustand in der Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) insgesamt, dass die altersgerechte Entwicklung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI der Kinder unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ erfolgreich aufrechterhalten werden konnte. Es waren keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Mutationsgruppen zu beobachten. Dabei ist zu beachten, dass die Patientinnen und Patienten durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Baseline adäquate Wachstumsparameter und einen adäquaten Ernährungszustand aufwiesen.

Auch über die 96-wöchige Behandlung in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) konnte die altersgerechte Entwicklung von Körpergewicht, Körpergröße und BMI erfolgreich aufrechterhalten werden. Damit blieben die Wachstumsparameter und der Ernährungszustand unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ stabil auf dem Niveau von gesunden gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen.

Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

In der Studie VX21-121-105 wurde die absolute Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für die drei Domänen zur Symptomatik, Atmungssystem (Kinder-Version und Eltern-Version), Gewichtsprobleme (Eltern-Version) und Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version und Eltern-Version) analysiert. Hierbei konnte, trotz der bereits sehr hohen Baseline-Werte und entsprechend wenig Raum für weitere Verbesserungen, unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in den Domänen Atmungssystem (Kinder-Version), Gewichtsprobleme (Eltern-Version) und Gastrointestinale Symptome (Kinder-Version) erzielt werden.

Trotz des limitierten Raums für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zeigte sich in der MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 im Vergleich zu Baseline in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Atmungssystem in der Kinder-Version des CFQ-R, mit einem LS-Mittelwert von 5,45 Punkten ([95%-KI] = [2,18; 8,71]; p = 0,0015). Diese Verbesserung konnte auch in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) langfristig aufrechterhalten werden. In der Domäne Gewichtsprobleme (Eltern-Version) ergab die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl im Vergleich zu Baseline, mit einem LS-Mittelwert von 5,56 Punkten ([95%-KI] = [0,02; 11,09]; p = 0,0493).

Die MMRM-Analyse der absoluten Veränderung bis Woche 24 zeigte zudem in der F/MF-Mutationsgruppe (Kinder-Version) eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Domäne Gastrointestinale Symptome unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zu Baseline mit einem LS-Mittelwert von 6,52 Punkten ([95%-KI] = [0,07; 12,97]; p = 0,0478).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens

Zu den Domänen zur Lebensqualität des CFQ-R zählten in der Studie VX21-121-105 Körperbild (Kinder-Version und Eltern-Version), Essstörungen (Kinder-Version und Eltern-Version), Gefühlslage (Kinder-Version und Eltern-Version), Subjektive Gesundheitseinschätzung (Eltern-Version), Körperliches Wohlbefinden (Kinder-Version und Eltern-Version), Therapiebelastung (Kinder-Version und Eltern-Version), Vitalität (Eltern-Version), Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) und Schulaktivitäten (Eltern-Version).

Aufgrund der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie waren die mittleren Punktzahlen zu Baseline größtenteils bereits nah am Maximalwert der jeweiligen Domäne, was eine hohe Lebensqualität bereits zu Studienbeginn anzeigt und limitierten Raum für weitere Verbesserungen im Behandlungsverlauf zulässt. Dennoch konnte in der Domäne Körperbild (Kinder-Version und Eltern-Version) in beiden Mutationsgruppen unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine statistisch

signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl erzielt werden. In der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigten sich darüber hinaus statistisch signifikante Verbesserungen in den Domänen Essstörungen (Kinder-Version), Gefühlslage (Kinder-Version und Eltern-Version), Soziale Einschränkungen (Kinder-Version) und Schulaktivitäten (Eltern-Version).

In der Domäne Therapiebelastung konnte unter der 24-wöchigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ für beide Mutationsgruppen eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Punktzahl in der Eltern-Version erzielt werden (F/MF-Mutationsgruppe: LS-Mittelwert = 6,71 Punkte; [95%-KI] = [0,69; 12,74]; p = 0,0306; non-(F/MF)-Mutationsgruppe: LS-Mittelwert = 8,95 Punkte; [95%-KI] = [5,18; 12,72]; p <0,0001). Auch in der Kinder-Version konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Domäne Therapiebelastung erzielt werden (non-(F/MF)-Mutationsgruppe: LS-Mittelwert = 4,91 Punkte; [95%-KI] = [0,03; 9,79]; p = 0,0484). Diese signifikante Verbesserung unterstreicht den Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ während der Behandlungsphase der Studie im Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase.

Dieser Vorteil bleibt auch unter der langfristigen Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) erhalten. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die reduzierte Einnahmefrequenz auch langfristig mit einer geringeren Therapielast für die Patientinnen und Patienten einhergeht. Die Einmalgabe stellt eine deutliche Vereinfachung und Flexibilisierung der Therapie dar, insbesondere im Hinblick auf die erforderliche Einnahme in Kombination mit einer fetthaltigen Mahlzeit sowie den Abstand der Einnahme der zVT von ca. 12 Stunden. Dadurch wird die Behandlung insgesamt erleichtert und die Therapielast reduziert, was insbesondere für Kinder und deren Familien von besonderer Relevanz ist. Gleichzeitig ist diese Vereinfachung in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz verbunden, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Sicherheit/Verträglichkeit

Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten

In der Studie VX21-121-105 sind bei 72 von 78 Patientinnen und Patienten (92,31%) UE aufgetreten, dabei waren alle UE mild (Grad 1) oder moderat (Grad 2). Es traten keine schweren, potenziell lebensbedrohlichen oder tödlichen UE (Grad 3, Grad 4, Grad 5 und Grad ≥3) während des Studienzeitraums auf. Bei 5 der 78 Patientinnen und Patienten (6,41%) traten SUE auf und bei einer Patientin bzw. einem Patienten (1,28%) führten UE zum Therapieabbruch.

Auch in der Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) zeigten sich für die Gesamtrate behandlungsbedingter UE vergleichbare Ergebnisse wie in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1). Dies bestätigt das günstige Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ auch bei langfristiger Anwendung bei Kindern.

UE nach SOC und PT

In der Studie VX21-121-105 traten bei mindestens 10% der Patientinnen und Patienten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen, Erkrankungen des Nervensystems, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes auf.

Für die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) zeigten sich hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach SOC und PT insgesamt vergleichbare Ergebnisse wie in der Hauptstudie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1), was das konsistente und günstige Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ unterstreicht.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) somit das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ, welches bereits in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 demonstriert werden konnte.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten sowie andere Genotypen

Im Folgenden wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 mit CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, sowie der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) auf Patientinnen und Patienten von 6-11 Jahren mit denselben Genotypen diskutiert. Des Weiteren wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf CF-Patientinnen und -Patienten mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt sind, derselben (ab 12 Jahren) bzw. einer jüngeren Altersgruppe (6-11 Jahre) bewertet.

Evidenztransfer von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA (70) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Älteren auf Jüngere übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV verankert (16).

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.
2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.
3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Im Folgenden wird das Konzept der Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert:

Kriterium 1: D-IVA/TEZ/VNZ wirkt identisch bei Patientinnen und Patienten mit CF unterschiedlicher Altersstufen mit denselben Mutationen

Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation von 6 bis 11 Jahren haben dieselben krankheitsverursachenden Genotypen im CFTR-Gen wie Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters.

Das molekulare Target von D-IVA/TEZ/VNZ ist das Proteinprodukt des CFTR-Allels, daher ist das Vorliegen mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation entscheidend (1).

Im Rahmen der Studie VX21-121-105 wurde die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren untersucht. Dabei wurde das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten als die einzige Kovariate mit einem klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass mit der zugelassenen Dosierung von D-IVA/TEZ/VNZ, die eine geringere Dosis für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von <40 kg vorsieht, vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren erreicht werden (6). Damit sind auch für D-IVA/TEZ/VNZ im Patientenkollektiv der 6- bis 11-Jährigen im vorliegenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie bei gleicher Behandlungsdauer bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren gezeigt werden konnten.

Hinsichtlich des Wirkmechanismus von D-IVA/TEZ/VNZ ist demnach kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist.

Kriterium 2: Das Erscheinungsbild der CF ist gleich bei Patientinnen und Patienten mit denselben Mutationen

Die CF ist eine genetisch bedingte, multisystemische, chronisch progrediente Erkrankung. Der Defekt im CFTR-Gen ist bereits vor der Geburt vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit (240-242). Je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) wird der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen Schäden und der Pankreasschäden) vorherbestimmt. Dabei sind die Symptome und die Geschwindigkeit des Progresses der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (243).

Da die Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets die gleichen krankheitsverursachenden Mutationen wie die ältere Population im Indikationsgebiet aufweisen, ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sind und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patientinnen und -Patienten unterscheiden können.

Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter (244, 245). Schon Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen (240, 245). Die Erkrankung der Lunge ist die

Hauptursache für die Morbidität und Mortalität der CF. Die bereits zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit bestehenden pathophysiologischen Veränderungen der Atemwege setzen sich im Verlauf der Kindheit fort bzw. beschleunigen sich in der Jugend sowie im Erwachsenenalter (244-250). Obwohl die spirometrisch bestimmte Lungenfunktion im Kindesalter häufig noch unauffällig ist, lassen sich die strukturellen Veränderungen der bereits manifestierten Lungenerkrankung und eventuell bestehenden Beeinträchtigungen des Gasaustausches in den kleinen Atemwegen mittels Lung Clearance Index $LCI_{2,5}$ erfassen (105, 244). Auch eine Pankreasdysfunktion (251) und damit verbunden ein schlechter Ernährungsstatus (252-254) sowie eine Lebererkrankung sind bereits früh präsent. Dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie Fäkale Elastase 1 (FE-1), für diese Patientinnen und Patienten reduziert (255, 256), die Marker für Pankreas-Stress, wie Immunreaktives Trypsin (IRT) (257, 258) sind hingegen erhöht. Auch der Marker für eine Darmentzündung, Fäkales Calprotectin (FC), welcher mit Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert ist (259), liegt in diesem Alter schon erhöht vor (260).

Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten. Dieser ist jedoch durch den progressiven Verlauf der Erkrankung bedingt. Die Krankheitsursache (Defekt im CFTR-Gen, der Störungen im Chloridionenkanal exokriner Drüsen verursacht), die Mechanismen der multiplen Organschädigungen sowie der Krankheitsverlauf an sich sind wiederum bei CF-Patientinnen und -Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, vergleichbar. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patientinnen und -Patienten identische pathophysiologische Hintergründe (54, 75). Das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit des Erscheinungsbildes der CF ist damit erfüllt.

Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ ist bei CF-Patientinnen und -Patienten mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten übertragbar

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Studie VX21-121-105 für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt. Eine Übersicht der Studienergebnisse befindet sich in Tabelle 4-283.

In der Studie VX21-121-105 traten in der F/MF-Mutationsgruppe keine infektiösen pulmonalen Exazerbationen in Form eines SUE auf, während zwei Patientinnen und Patienten (3,70%) der non-(F/MF)-Mutationsgruppe von diesem SUE betroffen waren. Dies bestätigt das unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation verringerte Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbationen, was bereits in der Studie VX20-121-102 gezeigt wurde.

Wie die Patientinnen und Patienten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103, zeigten auch die 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten der Studie VX21-121-105 unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ, trotz der bereits hohen Baseline-Werte aufgrund der guten Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX, eine weitere statistisch signifikante Verringerung der

Schweißchloridkonzentration. Dabei konnten alle CF-Patientinnen und -Patienten unabhängig vom Genotyp von einer Verbesserung bis hin zur Normalisierung der CFTR-Funktion (gemessen an der Verringerung der Schweißchloridkonzentration, ein vom G-BA anerkanntes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität) unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ profitieren. Bei den schwerer betroffenen F/MF-Patientinnen und -Patienten lag jedoch mehr Raum zur weiteren Verbesserung vor, sodass bei diesen Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Verringerung der Schweißchloridkonzentration ein größerer therapeutischer Effekt erzielt werden konnte. Jedoch zeigte keine der Subgruppenanalysen bezüglich des Alters (<18 Jahre, ≥18 Jahre) eine fazitrelevante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11).

Des Weiteren konnte unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ in der Studie VX21-121-105, wie auch in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103, die altersgerechte Entwicklung des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI der Kinder erfolgreich aufrechterhalten werden.

Obwohl die Patientinnen und Patienten durch die effektive Vorbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase der Studie bereits zu Baseline mittlere Punktzahlen im CFQ-R erzielten, welche nah am Maximalwert lagen, konnte auch bei den 6- bis 11-jährigen Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ eine weitere Verbesserung der mittleren Punktzahl in diversen Domänen des CFQ-R zur Symptomatik (Atmungssystem [Kinder-Version], Gewichtsprobleme [Eltern-Version] und Gastrointestinale Symptome [Kinder-Version]) und zur gesundheitlichen Lebensqualität (Körperbild [Kinder-Version und Eltern-Version], Essstörungen [Kinder-Version], Gefühlslage [Kinder-Version und Eltern-Version], Therapiebelastung [Kinder-Version und Eltern-Version], Soziale Einschränkungen [Kinder-Version] und Schulaktivitäten [Eltern-Version]) beobachtet werden.

Auch laut der EMA sind die in der Studie VX21-121-105 beobachteten Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ konsistent mit den Ergebnissen der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103, sodass ein Transfer der bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren beobachteten Effekte auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren möglich ist (71).

Außerdem bestätigen die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 das sehr gute Sicherheitsprofil von D-IVA/TEZ/VNZ, welches bereits in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 demonstriert werden konnte.

Ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung ist zudem gegeben, da die zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für alle Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren identisch ist.

Das Kriterium 3 der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit ist hiermit erfüllt.

Zusammenfassend sind alle drei Kriterien (identischer Wirkmechanismus, identisches Erscheinungsbild der Erkrankung und Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit) erfüllt. Auch laut der EMA waren eine vergleichbare pharmakokinetische Exposition und die

vorliegenden klinischen Ergebnisse sowie *In-vitro*-Daten für die Übertragung der Evidenz von älteren auf Patientinnen und Patienten von 6-11 Jahren entscheidend (71).

Auch der G-BA akzeptierte bereits in der Indikation CF (46, 48-54, 72-77) sowie in verschiedenen anderen Anwendungsgebieten (78-82) einen Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten auf ein jüngeres Patientenkollektiv. Dazu zählt auch die im Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2025 im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommene Übertragung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX aus der Studie VX21-445-124 bei 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen auf Kinder im Alter von ≥2 bis <6 Jahren (83, 84). Im Fall von D-IVA/TEZ/VNZ liegt hinsichtlich des Anwendungsgebiets und der Evidenzlage eine identische Fallkonstellation vor. Daher trifft die vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX dargelegte Begründung vom 16. Oktober 2025 für die Übertragbarkeit der Ergebnisse uneingeschränkt auch in der aktuellen Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie VX20-121-104 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen zu (84, 85). Somit kann der Evidenztransfer zwischen den Altersgruppen als valide angesehen werden.

Evidenztransfer von anderen Genotypen

Neben dem altersübergreifenden Evidenztransfer ist auch ein mutationsübergreifender Evidenztransfer möglich, welcher im Wirkmechanismus von D-IVA/TEZ/VNZ begründet ist: Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) für D-IVA/TEZ/VNZ wird bei CF das Vorliegen einer CFTR-Mutation, die gemäß den *In-vitro*-Daten in FRT-Zellen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen.

In *In-vitro*-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass neben der F508del-Mutation auch bei Vorliegen etlicher weiterer Mutationen der Chloridionentransport des CFTR-Proteins durch die Tripel-Kombination deutlich verbessert werden kann (1). Dabei ist hervorzuheben, dass weitere Mutationen im FRT *In-vitro*-Assay ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen (davon sind 31 Mutationen publiziert (5)), für die kein Ansprechen auf die zVT IVA/TEZ/ELX beobachtet wurde, wobei alle Mutationen, die auf die zVT ansprachen, auch Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigten. Somit stellt D-IVA/TEZ/VNZ einen stärkeren CFTR-Modulator dar als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Um ein klinisches Ansprechen sehr sicher voraussagen zu können, ist der Schwellenwert für ein Ansprechen im *In-vitro*-Assay jedoch konservativ gewählt. Dies bedeutet, dass in der klinischen Praxis auch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei den betreffenden Mutationen zu einem Ansprechen führen kann, auch wenn dies *in vitro* aufgrund der konservativen Schwelle nicht beobachtet wurde (1).

Ein Beispiel stellt die Mutation R1066C dar. Für diese Mutation konnte – trotz des Nichtüberschreitens des Schwellenwertes im *In-vitro*-Assay für die zVT – im Rahmen des französischen Compassionate Use Programms (86) konsistent klinisches Ansprechen (Reduktion der Schweißchloridkonzentration, Verbesserung der Lungenfunktion) gezeigt

werden. D-IVA/TEZ/VNZ zeigte hingegen – als stärkerer CFTR-Modulator – ein Ansprechen im *In-vitro*-Assay durch Überschreiten des Schwellenwertes. Gleichzeitig ist zu betonen, dass diese weiteren Mutationen, die im FRT *In-vitro*-Assay nur ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen, als Nicht-Klasse-I-Mutationen von der Zulassung für IVA/TEZ/VNZ abgedeckt sind, da beide CFTR-Modulatoren für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zugelassen sind (1, 87).

Die umfassende Wirksamkeit der Tripel-Kombination wird durch die synergistische Wirkweise der Wirkstoffe ermöglicht. Die CFTR-Korrektoren wie Tezacaftor und Vanzacaftor erhöhen die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran, zusätzlich zu vielen mutierten Proteinversionen, auch bei normalem CFTR-Protein (Wildtyp), dessen Prozessierung inhärent ineffizient ist (88, 89). Die Bindung der Korrektoren Vanzacaftor und Tezacaftor führt also zu einer Stabilisierung des CFTR-Proteins insgesamt, was die Vielzahl der durch diese Kombination stabilisierten Mutationen erklärt. Zudem erhöht Deutivacaftor die Offenwahrscheinlichkeit von normalem CFTR-Protein, was dessen Funktion erhöht (6). Insgesamt können also grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets sowohl von der Therapie mit CFTR-Korrektoren als auch -Potentiatoren profitieren.

Auch hier ist die Konstellation hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Evidenzlage zwischen der aktuellen Nutzenbewertung für D-IVA/TEZ/VNZ und dem Nutzenbewertungsverfahren für IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2025 (90) und Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2025 (83, 84) vergleichbar.

Für einen Einschluss in die Studie VX20-121-103 musste bei den Patientinnen und Patienten eine der folgenden Genotypen vorliegen: homozygot für F508del; heterozygot für F508del und eine Gating-Mutation (F/G); heterozygot für F508del und eine Restfunktionsmutation (F/RF); mindestens eine andere CFTR-Mutation, die als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX identifiziert wurde, und keine F508del-Mutation. Bei 7,6% der Patientinnen und Patienten der IVA/TEZ/ELX-Gruppe der Studie VX20-121-103 sowie bei 7,0% der D-IVA/TEZ/VNZ-Gruppe lag mindestens eine andere auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation vor (85).

Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl der dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen in einer Studie untersucht werden können. Somit verbleibt, wie im Fall von IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet, eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine der in der Studie VX20-121-103 untersuchten Mutationen aufweisen. Es ist daher angemessen, auch bei der Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ im vorliegenden Anwendungsgebiet die beschriebenen Unsicherheiten in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit einfließen zu lassen (90).

Somit ergibt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie VX20-121-103 für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (non-(F/MF)-Mutationsgruppe), ein **Anhaltspunkt** für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit zum Evidenztransfer

Zusammengefasst zeigt sich, dass entsprechend der Rationale des G-BA bei vorangegangenen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren die Übertragbarkeit der Daten von CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation auf Patientinnen und Patienten mit CF im Alter ab 6 Jahren mit derselben Mutation bzw. anderen Genotypen, die nicht in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten, aus den folgenden Gründen gegeben ist:

- Die CF ist eine progressive, multisystemische Erkrankung mit einer stetigen Akkumulation der Krankheitslast. Sie entsteht durch Mutationen im CFTR-Gen, welche Störungen im CFTR-Chloridkanal von Epithelzellen zur Folge haben. Diese Pathophysiologie ist für alle Altersgruppen identisch. So ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patientinnen und -Patienten identische pathophysiologische Charakteristika (54, 75).

- Sowohl der CFTR-Korrektor-Effekt von Vanzacaftor bzw. Tezacaftor als auch der CFTR-Potentiator-Effekt von Deutivacaftor führen zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen bei normalem CFTR-Protein sowie bei einer Vielzahl von mutierten CFTR-Proteinen (1, 6).

- Es konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg in den Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und VX-21-121-105 gezeigt werden (6).

- In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 konnten statistisch signifikante Vorteile von D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren gezeigt werden, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer F/MF-Mutation sowie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer non-(F/MF)-Mutation begründen.

- Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht in den verschiedenen Altersgruppen, somit ist auch hier von einer altersübergreifenden Wirksamkeit auszugehen. Dies wird durch die Ergebnisse der Studie VX21-121-105 bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3). Darüber hinaus zeigte keine der Subgruppenanalysen bezüglich des Alters (<18 Jahre, ≥18 Jahre) in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 eine fazitrelevante Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.11).

- Die zVT für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und die für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ist über alle Mutationen des Anwendungsgebiets hinweg identisch: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung eines Evidenztransfers auf jüngere Patientinnen und Patienten sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Eine Übertragung der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation aufweisen) und VX20-121-103 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen), auf alle Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen ist daher möglich und angezeigt.

Der G-BA akzeptierte bereits in der Indikation CF (46, 48-54, 72-77) sowie in verschiedenen anderen Anwendungsgebieten (78-82) einen Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten auf ein jüngeres Patientenkollektiv. Dazu zählt auch die im Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2025 im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommene Übertragung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX aus der Studie VX21-445-124 bei 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen auf Kinder im Alter von ≥2 bis <6 Jahren (83, 84). Im Fall von D-IVA/TEZ/VNZ liegt hinsichtlich des Anwendungsgebiets und der Evidenzlage eine identische Fallkonstellation vor. Daher trifft die vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX dargelegte Begründung vom 16. Oktober 2025 für die Übertragbarkeit der Ergebnisse uneingeschränkt auch in der aktuellen Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie VX20-121-104 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen zu (84, 85).

Auch bezüglich des mutationsübergreifenden Evidenztransfers ist die Konstellation hinsichtlich des Anwendungsgebietes und der Evidenzlage zwischen der aktuellen Nutzenbewertung für D-IVA/TEZ/VNZ und dem Nutzenbewertungsverfahren für IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2025 (90) und Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2025 (83, 84) vergleichbar. Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl der dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen in einer Studie untersucht werden können. Somit verbleibt, wie im Fall von IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet, eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine der in der Studie VX20-121-103 untersuchten Mutationen aufweisen. Es ist daher angemessen, auch bei der Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ im vorliegenden Anwendungsgebiet die

beschriebenen Unsicherheiten in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit einfließen zu lassen (90).

Der G-BA und das IQWiG akzeptierten in der Indikation Hepatitis C für die Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin einen Evidenztransfer von älteren Patientinnen und Patienten sowie anderen Genotypen, obwohl die Genotypen unterschiedliche Krankheitsbilder zeigen und nicht für alle Patientengruppen Daten zur Verfügung standen (91, 92). Das IQWiG begründete dies mit dem Vorliegen einer besonderen Datenlage und mit der Tatsache, dass eine Viruselimination beim Einsatz einer nicht-antiviralen Therapie (z. B. BSC) unwahrscheinlich ist und schlug einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin auch für die jugendliche Patientengruppe eines anderen Genotyps, für die keine Daten vorlagen, vor (92). Auch der G-BA akzeptierte den Evidenztransfer und vergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der G-BA begründete die Akzeptanz des Evidenztransfers zum einen mit dem Bewertungsbericht der EMA, in welchem die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen beschrieben wurden, und zum anderen mit Studienergebnissen von erwachsenen Patientinnen und Patienten (91)).

Auch die EMA hat die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren herangezogen (71). Durch die breite Zulassung von D-IVA/TEZ/VNZ bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine mutationsübergreifende Übertragbarkeit der Evidenz (1).

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse zweier RCT von hoher Qualität (VX20-121-102 und VX20-121-103) mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Die Studien weisen insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und ermöglichen für Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, den direkten Vergleich zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und der zVT Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dabei wurden in der Studie VX20-121-102 Patientinnen und Patienten untersucht, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe). Entsprechend der MF-Mutationsdefinition gehören die Patientinnen und Patienten der Studie VX20-121-102 zu den Patienten mit generell schwerem, rapide progredientem Krankheitsverlauf. Dementsprechend sind diese Patientinnen und Patienten – in Folge ihrer minimalen CFTR-Funktion, evident auch durch die hohen Schweißchloridwerte weit jenseits der diagnostisch relevanten Schwelle von 60 mmol/L – von einem besonders schweren klinischen Phänotyp betroffen (36, 93).

Die Studie VX20-121-103 untersuchte Patientinnen und Patienten, die entweder homozygot für die F508del-Mutation, oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine

andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (non-(F/MF)-Mutationsgruppe). Da das klinische Bild der Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr heterogen ist, können bezüglich des Schweregrads und der Geschwindigkeit der Progression der CF keine allgemeinen Aussagen getroffen werden (36, 94). Somit bildet die Patientenpopulation der Studie VX20-121-103 ein heterogeneres klinisches Bild ab, das jedoch auch Patientinnen und Patienten mit einer schweren Krankheitsmanifestation beinhaltet.

Ergänzend zu den beiden Hauptstudien werden die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine dreiteilige (Teil A, Teil B, Teil C), multizentrische, offene Phase-III-Verlängerungsstudie der Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von D-IVA/TEZ/VNZ bei CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind oder mindestens eine andere, auf IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non F) aufweisen. Die Studie VX20-121-104 ist aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt einzustufen. Dennoch wird sie ergänzend als Evidenz herangezogen, da sie wertvolle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten liefert und sowohl den unmittelbaren Behandlungseffekt nach der Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ als auch die Wirksamkeit im längerfristigen Verlauf abbildet und damit insgesamt zu einer aussagekräftigen Bewertung beiträgt.

Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX aufgrund der Verblindung und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT in den beiden Hauptstudien nicht untersucht werden konnte. In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, wird dieser Vorteil im Hinblick auf Therapiebelastung und Anwenderfreundlichkeit dagegen deutlich. Die vereinfachte Einnahme geht darüber hinaus in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz einher, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Sowohl in den Hauptstudien VX20-121-102 und VX20-121-103 als auch in der Verlängerungsstudie VX20-121-104 traten keine Todesfälle auf. Die Daten einer Überlebenszeit-Modellierung mit dem zu bewertenden Arzneimittel D-IVA/TEZ/VNZ veranschaulichen, wie die Lebenserwartung für Patientinnen und Patienten, die mit einer Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ ab dem sechsten Lebensjahr beginnen, im Vergleich zu IVA/TEZ/ELX noch weiter gesteigert werden kann. So beträgt das mediane vorhergesagte Überleben mit D-IVA/TEZ/VNZ 76,02 Jahre, während unter der Therapie mit IVA/TEZ/ELX ein medianes Überleben von 74,46 Jahren zu erwarten ist. Dies entspricht einer medianen Verlängerung der Lebensdauer um 1,6 Jahre und damit einer relativen Steigerung der medianen Lebenserwartung um 2%. Diese Analyse legt nahe, dass die verbesserte Wiederherstellung der CFTR-Funktion mit D-IVA/TEZ/VNZ die langfristige Überlebensrate weiter verbessern wird,

sodass Patientinnen und Patienten, die ab 6 Jahren mit der Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ beginnen, eine nahezu normale Lebenserwartung erreichen können (95). Die Realisierung einer Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem sechsten Lebensjahr um mindestens 1,6 Jahre, die sich aus der Modellierung ergibt, spricht für eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für diese sehr schwer erkrankte Patientenpopulation.

Die Daten der Studie VX20-121-102 ergaben für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe in der Kategorie **Morbidität** für die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zVT IVA/TEZ/ELX insgesamt einen Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser ist vor allem in dem drastisch verringerten Risiko schwerer Symptome oder Folgekomplikationen in Form von pulmonalen Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder eine i.v. Antibiotikatherapie erfordern, sowie der statistisch signifikanten Verringerung des Risikos einer schwerwiegenden infektiösen pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose in Form eines SUE begründet. Darüber hinaus basiert er auf der ausgeprägten Reduktion der Schweißchloridkonzentration und der damit eingehenden Normalisierung der CFTR-Funktion in den Bereich der Allgemeinbevölkerung sowie den Bereich gesunder Genträger (Carrier Level; Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L), die eine normale Lebenserwartung, typischerweise keine Symptome und keine klinischen Anzeichen einer CFTR-Dysfunktion aufweisen (39). Auch konnte ein Erhalt der adäquaten Wachstumsparameter und des adäquaten Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Die Daten der Studie VX20-121-103 ergaben für die Patientinnen und Patienten der non-(F/MF)-Mutationsgruppe aufgrund der deutlichen Reduktion der Schweißchloridkonzentration und der damit einhergehenden Verbesserung der CFTR-Funktion einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Kategorie **Morbidität**. Auch in dieser Patientengruppe konnte darüber hinaus ein Erhalt der adäquaten Wachstumsparameter und des adäquaten Ernährungszustands der Patientinnen und Patienten beobachtet werden.

Für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe und der non-(F/MF)-Mutationsgruppe zeigte sich in den Studien VX20-121-102 bzw. VX20-121-103 unter der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Endpunkte der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist zu beachten, dass bei der Therapie mit D-IVA/TEZ/VNZ nur einmal täglich die Einnahme des Arzneimittels erforderlich ist, während bei der zVT IVA/TEZ/ELX zweimal täglich Tabletten eingenommen werden müssen. Dieser Vorteil von D-IVA/TEZ/VNZ konnte in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 aufgrund der Anpassung des Behandlungsregimes an die zVT, um eine Verblindung der Studienteilnehmenden und der Endpunkterheber zu ermöglichen, allerdings nicht untersucht werden.

In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, konnte der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX gezeigt werden. So ergab die Behandlung mit D-IVA/TEZ/VNZ sowohl in der F/MF-Mutationsgruppe als auch in der non-(F/MF)-Mutationsgruppe eine relevante Erhöhung der mittleren Punktzahlen in der Domäne Therapiebelastung des CFQ-R und in der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM, was eine geringere Therapielast bzw. eine höhere Patientenzufriedenheit und damit eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufzeigt. Die vereinfachte Einnahme geht darüber hinaus in der klinischen Praxis mit einer verbesserten Adhärenz einher, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt und sich bereits kurzfristig in einer verbesserten Lungenfunktion widerspiegeln kann (14).

Für die Kategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegt daher sowohl für die F/MF-Mutationsgruppe als auch für die non-(F/MF)-Mutationsgruppe ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** vor.

Sowohl für die Patientinnen und Patienten der F/MF-Mutationsgruppe als auch der non-(F/MF)-Mutationsgruppe demonstrierten die Sicherheitsendpunkte eine sehr gute Vergleichbarkeit der beiden Behandlungen.

Für die Kategorie **Sicherheit/Verträglichkeit** ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Aufgrund der vergleichbaren Pathophysiologie, der konsistenten pharmakokinetischen Exposition sowie des identischen Wirkprinzips kann von einer Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren ausgegangen werden. Für D-IVA/TEZ/VNZ liegt hinsichtlich des Anwendungsgebiets und der Evidenzlage dieselbe Fallkonstellation vor wie bei der vom G-BA im Beschluss vom 16. Oktober 2025 zu IVA/TEZ/ELX vorgenommenen Übertragung des Zusatznutzens von 6- bis 17-jährigen Kindern und Jugendlichen auf Kinder im Alter von ≥2 bis <6 Jahren (83, 84). Die dort dargelegte Begründung zur Übertragbarkeit ist daher uneingeschränkt auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie VX20-121-104 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen anwendbar (84, 85).

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 sowie der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren untersucht wurde, auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren wird auch durch die in den Studien VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) beobachtete vergleichbare Wirksamkeit und die Bestätigung des sehr guten Sicherheitsprofils unterstützt. Darüber hinaus zeigte keine der Subgruppenanalysen bezüglich des Alters (<18 Jahre, ≥18 Jahre) in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Aufgrund des mutationsübergreifenden Wirkprinzips von D-IVA/TEZ/VNZ ist davon auszugehen, dass die beschriebenen Ergebnisse grundsätzlich auf alle Patientinnen und Patienten, deren Mutation nicht in den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt werden konnten, übertragbar sind. Dabei ist hervorzuheben, dass weitere Mutationen im FRT *In-vitro*-Assay ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen (davon sind 31 Mutationen publiziert (5)), für die kein Ansprechen auf die zVT IVA/TEZ/ELX beobachtet wurde, wobei alle Mutationen, die auf die zVT ansprachen, auch Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigten (1). Gleichzeitig sind diese weiteren Mutationen, die im FRT *In-vitro*-Assay nur ein Ansprechen auf D-IVA/TEZ/VNZ zeigen, als Nicht-Klasse-I-Mutationen von der Zulassung für IVA/TEZ/VNZ abgedeckt, da beide CFTR-Modulatoren für Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation zugelassen sind. Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl der dem vorliegenden Anwendungsgebiet zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen in einer Studie untersucht werden können. Somit verbleibt, wie im Fall von IVA/TEZ/ELX im vorliegenden Anwendungsgebiet, eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine der in der Studie VX20-121-103 untersuchten Mutationen aufweisen. Es ist daher angemessen, auch bei der Nutzenbewertung von D-IVA/TEZ/VNZ im vorliegenden Anwendungsgebiet die beschriebenen Unsicherheiten in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit einfließen zu lassen (90).

In der Gesamtschau können, unter Berücksichtigung der identischen zVT, die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für F508del sind und eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (Studie VX20-121-102, F/MF-Mutationsgruppe) sowie der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation, heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation bzw. eine Restfunktionsmutation (Genotypen F/G und F/RF) oder mindestens eine andere, auf die Dreifachkombination IVA/TEZ/ELX ansprechende CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Studie VX20-121-103, non-(F/MF)-Mutationsgruppe), für alle Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation herangezogen werden.

Somit ergibt sich auf Basis der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Studien VX20-121-102, VX20-121-103 und der Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) sowie der Übertragbarkeit der Daten auf Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen sowie ab 6 Jahren mit anderen Genotypen, die Teil des Anwendungsgebiets sind, jedoch nicht von den pivotalen Studien abgedeckt wurden, für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen. Es liegt ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von D-IVA/TEZ/VNZ für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose vor, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (F/MF-Mutationsgruppe) im Vergleich zur zVT IVA/TEZ/ELX. Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation

im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp (non-(F/MF)-Mutationsgruppe), ergibt sich ein **Anhaltspunkt** auf einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-284: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	Beträchtlich
Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen exklusive F/MF-Genotyp	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da keine indirekten Vergleiche einbezogen werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patientinnen und Patienten mit CF ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, liegt neben den randomisierten Studien VX20-121-102 und VX-121-103, in denen jeweils Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren eingeschlossen waren, die einarmige Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) vor. Die Studie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bei CF-Patientinnen und -Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und wird daher für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ergänzend werden die Daten aus Teil A der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104, welche die Patientinnen und Patienten der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 einschloss, sowie aus Teil A, Kohorte 1 der offenen Verlängerungsstudie VX22-121-106, welche die Teilnehmenden aus Teil B, Kohorte 1 der Studie VX21-121-105 einschloss, dargestellt.

Die Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A) wird ergänzend als unterstützende Evidenz herangezogen, da sie wertvolle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten liefert und sowohl den unmittelbaren Behandlungseffekt nach der Umstellung von IVA/TEZ/ELX auf D-IVA/TEZ/VNZ als auch die Wirksamkeit im längerfristigen Verlauf abbildet und damit insgesamt zu einer aussagekräftigen Bewertung beiträgt. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass der Vorteil der einmal täglichen Einnahme von D-IVA/TEZ/VNZ gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von IVA/TEZ/ELX aufgrund der Verblindung und der damit verbundenen Anpassung des Behandlungsregimes von D-IVA/TEZ/VNZ an die zVT in den beiden Hauptstudien nicht untersucht werden konnte. In der offenen Verlängerungsstudie VX20-121-104 (Teil A), in der alle Patientinnen und Patienten D-IVA/TEZ/VNZ ausschließlich einmal täglich einnahmen, zeigt sich dieser Vorteil in verbesserten Punktzahlen in der CFQ-R-Domäne „Therapiebelastung“ sowie der TSQM-Domäne „Anwenderfreundlichkeit“.

Die Verlängerungsstudie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1) wird ergänzend als unterstützende Evidenz herangezogen, da sie wertvolle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren im längerfristigen Verlauf liefert und die Nachhaltigkeit der beobachteten Therapieeffekte über 24 Wochen hinaus bestätigt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006[22]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Studien VX20-121-102, VX20-121-103, VX20-121-104 (Teil A) sowie VX21-121-105 (Teil B, Kohorte 1) und VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1), die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

Die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration wird – wie in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert – als patientenrelevanter Parameter und als etablierter und validierter klinischer Prädiktor hinsichtlich der Morbidität eingestuft.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Alyftrek, Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 03.2026. 2026.
2. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. L18/1-5. 2000.
3. European Medicines Agency (EMA). Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Minutes for the meeting on 5-7 October 2021. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2026-B-017 Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose ab 6 Jahren. 2026.
5. Keating C, Yonker LM, Vermeulen F, Prais D, Linnemann RW, Trimble A, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor versus elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in individuals with cystic fibrosis aged 12 years and older (SKYLINE Trials VX20-121-102 and VX20-121-103): results from two randomised, active-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2025;13(3):256–71.
6. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor for Cystic Fibrosis. 2024.

7. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. Albert RK, Spiro, S. G. & Jett, J. R. , editor. Philadelphia: Mosby 2008.
8. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(6):442–7.
9. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360–7.
10. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 2011;66(8):680–5.
11. 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):569–77.
12. 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.
13. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) / Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP). Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa. 2022.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses (Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (D-1213). 2025.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Stand: 18.02.2021. 2021.
16. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) und Bundesamt für Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0. Stand: 19.12.2025. 2025.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: 18.02.2021. 2021.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: Vom 18. Februar 2021. 2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues

Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor(neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Stand: 4. August 2022. 2022.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Stand: 04.08.2022. 2022.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2022.
26. Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, McKone EF, Fajac I, Taylor-Cousar JL, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. J Cyst Fibros. 2025;24(2):246–54.
27. Zemanick E, Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Sands D, Taylor-Cousar JL, et al. The Association Between Sweat Chloride and Outcomes Following Treatment With CFTR Modulators Including Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor. 48th European Cystic Fibrosis Conference; 4 – 7 June 2025; Milan, Italy2025.
28. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
29. Daniele P, Mamolo C, Cappelleri JC, Bell T, Neuhof A, Tremblay G, et al. Response rates and minimal residual disease outcomes as potential surrogates for progression-free survival in newly diagnosed multiple myeloma. PLOS ONE. 2022;17(5):e0267979.
30. Gulla A, Anderson KC. Multiple myeloma: the (r)evolution of current therapy and a glance into future. Haematologica. 2020;105(10):2358–67.

31. Hsu SH, Tsai TF. Evolution of the inclusion/exclusion criteria and primary endpoints in pivotal trials of biologics and small oral molecules for the treatment of psoriasis. Expert review of clinical pharmacology. 2020;13(3):211–32.
32. Jones JE, Tang KS, Barseghian A, Wong ND. Evolution of More Aggressive LDL-Cholesterol Targets and Therapies for Cardiovascular Disease Prevention. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2023; 12(23).
33. Noble JH. Evolution of psoriasis endpoint use - Intensifying competition in the crowded psoriasis market drives trends in trial endpoints, Blog Artikel vom 31.July 2020 2020 [Verfügbar unter: https://www.iqvia.com/blogs/2020/07/evolution-of-psoriasis-endpoint-use].
34. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8(1):50–9.
35. Zemanick ET, Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, Clancy JP, Odem-Davis K, et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. J Cyst Fibros. 2021;20(6):965–71.
36. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. J Cyst Fibros. 2015;14(5):580–6.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor + Ivacaftor-Kombinationen (D-685 bis D-690). Stand: 11.10.2021. 2021.
38. Uluer AZ, MacGregor G, Azevedo P, Indihar V, Keating C, Mall MA, et al. Safety and efficacy of vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor in adults with cystic fibrosis: randomised, double-blind, controlled, phase 2 trials. The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11(6):550–62.
39. Çolak Y, Nordestgaard GB, Afzal S. Morbidity and mortality in carriers of the cystic fibrosis mutation CFTR Phe508del in the general population. European Respiratory Journal. 2020;56(3):2000558.
40. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie Diagnose der Mukoviszidose. Stand: 14.07.2023, Version 2. 2023.
41. Zemanick ET, Emerman I, McCreary M, Mayer-Hamblett N, Warden MN, Odem-Davis K, et al. Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2024.
42. Sutharsan S, Mall M, Ramsey B, Tullis E, Taylor-Cousar JL, Mondejar-Lopez P, et al. Changes in Sweat Chloride Concentrations Following CFTR Modulator Treatment and Association with Antibiotic Usage in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis. North American Cystic Fibrosis Conference; Seattle, WA, US2025.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation). Stand: 18. Februar 2021. 2021.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MFMutation)). Stand: 18. Februar 2021. 2021.

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) Stand: 18. Februar 2021. 2021.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). Stand: 20. Februar 2020. 2020.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). Stand: 20. Februar 2020. 2020.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - < 24 Monate). Stand: 20.02.2020. 2020.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). Stand: 20. Februar 2020. 2020.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). Stand: 04.06.2020. 2020.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). Stand: 20.02.2020. 2020.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MFMutation)). Stand: 16. Mai 2024. 2024.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 2 bis ≤ 5 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: 16. Mai 2024. 2024.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). Stand: 4. August 2022. 2022.
55. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pakreasinsuffizienz. 2011(15.05.2024).
56. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. Vital Health Stat 11. 2002(246):1–190.
57. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. Chest. 2009;135(5):1223–32.
58. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:97.
59. Schmidt AM, Jacobsen U, Bregnballe V, Olesen HV, Ingemann-Hansen T, Thastum M, et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. Physiother Theory Pract. 2011;27(8):548–56.
60. Penafortes JT, Guimarães FS, Moço VJ, Almeida VP, Dias RF, Lopes AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. Rev Port Pneumol. 2013;19(1):1–6.
61. Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. BMC Pulm Med. 2014;14:26.
62. Quittner AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1998;4(6):326–31.
63. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):378–86.
64. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health and Quality of Life Outcomes. 2004;2(1):12.
65. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. Thorax. 2008;63(2):135–40.
66. Hatziagorou E, Kampouras A, Avramidou V, Toulia I, Chrysochoou E-A, Galogavrou M, et al. Toward the Establishment of New Clinical Endpoints for Cystic Fibrosis: The Role of Lung Clearance Index and Cardiopulmonary Exercise Testing. Frontiers in Pediatrics. 2021;9.
67. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor for children aged 6-11 years with cystic fibrosis (RIDGELINE Trial VX21-121-105): an analysis from a single-arm, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2025.
68. Hoppe JE, Kasi AS, Pittman JE, Jensen R, Thia LP, Robinson P, et al. Safety and Efficacy of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VNZ/TEZ/D-IVA) in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis. North American Cystic Fibrosis Conference; 26 – 28 September 2024; Boston, MA, USA2024. p. 1.

69. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) - VX21-121-105. 2026.
70. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics 2018.
71. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Alyftrek. 2025.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). Stand: 15.08.2019 2019.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 1 bis < 2 Jahre). 2024.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)). Stand: 17.12.2020 2020.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, R117H-Mutation). 2021.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508delMutation)). 2022.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter). 2017.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018.

80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre). 2019.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). 2020.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Atopische Dermatitis, 6 - 11 Jahre). 2021.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht- Klasse-I Mutation (keine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation)). Vom 16. Oktober 2025. 2025.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht- Klasse-I Mutation (keine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation)). Vom 16. Oktober 2025. 2025.
85. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaf or (Alyftrek®) Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited Modul 4 A Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 23.07.2025. 2025.
86. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. Lancet Respir Med. 2024;12(11):888–900.
87. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Kaftrio): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: 03.2026. 2026.
88. Loo MA, Jensen TJ, Cui L, Hou Yx, Chang XB, Riordan JR. Perturbation of Hsp90 interaction with nascent CFTR prevents its maturation and accelerates its degradation by the proteasome. The EMBO Journal. 1998;17(23):6879–87–87.
89. Yang Y, Janich S, Cohn JA, Wilson JM. The common variant of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is recognized by hsp70 and degraded in a pre-Golgi nonlysosomal compartment. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993;90(20):9480–4.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahren, mindestens 1 NichtKlasse-I-Mutation, exklusive F508del- und Gating-Mutation)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Projekt: A25-61 Version: 1.0 Stand: 30.07.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2062. 2025.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 582. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A17-55. 2018.
93. Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene. Genet Med. 2016;18(4):333–40.
94. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361(9370):1671–6.
95. Vertex Pharmaceuticals Inc. Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (Alyftrek®) - Analysis of Predicted Survival in Patients with CF who have At Least One F508del-CFTR Mutation or a CFTR Mutation that is Responsive Based on Clinical and/or In Vitro Data. 2025.
96. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009.
97. VanDevanter DR, Wagener JS, Pasta DJ, Elkin E, Jacobs JR, Morgan WJ, et al. Pulmonary outcome prediction (POP) tools for cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol. 2010;45(12):1156–66.
98. Moore VC. Spirometry: step by step. Breathe. 2012;8(3):232.
99. Stanojevic S, Ratjen F. Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2016;15(4):416–23.
100. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. European Respiratory Journal. 2005;26(5):948.
101. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. Stand: 24.09.2012. 2012.
102. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319–38.
103. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):e70–e88.
104. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40(6):1324–43.
105. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. Thorax. 2004;59(12):1068–73.
106. Fowler WS. Lung Function Studies. III. Uneven Pulmonary Ventilation in Normal Subjects and in Patients with Pulmonary Disease. Journal of Applied Physiology. 1949;2(6):283–99.

107. Stahl M, Joachim C, Wielputz MO, Mall MA. Comparison of lung clearance index determined by washout of N2 and SF6 in infants and preschool children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2018;18(3):399–406.
108. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur Respir J. 2013;41(3):507–22.
109. Husemann K, Kohlhäufl M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. Der Pneumologe. 2015;12(6):490–9.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/ Ivacaftor. Stand 16.05.2019. 2019.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. Stand: 4. August 2022. 2022.
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre). 2019.
113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-733). Stenografisches Wortprotokoll. 2022.
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). Stand: 02.08.2018. 2018.
115. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. Pediatr Pulmonol. 2009;44(12):1180–5.
116. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. Thorax. 2011;66(6):481–8.
117. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. Respir Med. 2010;104(12):1834–42.
118. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams A-M, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(1):60–7.
119. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. Thorax. 2014;69(1):39–45.
120. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozlowska W, Lum S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):752–8.

121. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1216–25.
122. Kraemer R, Baldwin DN, Ammann RA, Frey U, Gallati S. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. Respir Res. 2006;7:138.
123. Kurz JM, Ramsey KA, Rodriguez R, Spycher B, Biner RF, Latzin P, et al. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2021.
124. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Stenographisches Wortprotokoll. 24.06.2019. 2019.
125. Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(10):1238–48.
126. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010;9(4):250–6.
127. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (ASV-RL): Aktualisierung der ASV-RL. 2025.
128. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V. . 2026.
129. Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Zemanick E, Mall M, McKone EF, et al. (P 694) Greater Reductions in Sweat Chloride with CFTR Modulator Use are Associated with Improved Clinical Outcomes. North American Cystic Fibrosis Conference, Philadelphia 2022.
130. Linnemann R, Zemanick E, Davies G, Stehling F, McKone E, Tullis E, et al. Maximizing Benefits with Early CFTR Modulator Treatment: Lower Sweat Chloride is Associated with Improved Clinical Outcomes in Children Aged 6 to 11 Years. North American Cystic Fibrosis Conference; Seattle, WA, US2025.
131. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. Pediatric Pulmonology. 2004;38(3):204–9.
132. Nathan N, Thouvenin G, Dubern B, Corvol H. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor can rescue pancreatic function in F508del homozygous children. Pediatr Pulmonol. 2024;59(3):788–90.
133. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, et al. CFTR Cl-channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. Gastroenterology. 2004;127(4):1085–95.
134. Mayer-Hamblett N, Zemanick ET, Odem-Davis K, VanDevanter D, Warden M, Rowe SM, et al. Characterizing CFTR modulated sweat chloride response across the cf population: Initial results from the CHEC-SC study. Journal of Cystic Fibrosis. 2023;22(1):79–88.
135. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Boceprevir. . 2012.
136. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021.
137. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). . 2021.
138. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Imlifidase (Desensibilisierung bei Nierentransplantation). Stand: 02.09.2021. 2021.
139. (IQWiG) IfQuWiG. IQWiG-Berichte – Nr. 663 Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
140. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205–16.
141. Stanford GE, Dave K, Simmonds NJ. Pulmonary Exacerbations in Adults With Cystic Fibrosis: A Grown-up Issue in a Changing Cystic Fibrosis Landscape. CHEST. 2021;159(1):93–102.
142. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 1994;331(10):637–42.
143. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011;365(18):1663–72.
144. Whetzel P, Noy N, Shah N, Alexander P, Nyulas C, Tudorache T, et al. BioPortal: enhanced functionality via new Web services from the National Center for Biomedical Ontology to access and use ontologies in software applications 2011 [Verfügbar unter: https://bioportal.bioontology.org/ontologies/MDRGER?p=classes&conceptid=http%3A%2F%2Fpurl.bioontology.org%2Fontology%2FMDRGER%2F10070608&language=de].
145. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Stand 7. Februar 2013. 2013.
146. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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, (Beschluss aufgehoben) Stand: 07.02.2013 2013.
147. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet). Stand 19. Februar 2015. 2015.
148. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 neues Anwendungsgebiet, (Beschluss wurde aufgehoben). Stand: 19.02.2015. 2015.

149. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Stand: 02.06.2016. 2016(06.06.2024).
150. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 nAWG, (Beschluss wurde aufgehoben). Stand: 02.06.2016. 2016.
151. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Lumacaftor/Ivacaftor. Stand: 02.06.2016. 2016.
152. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Lumacaftor/Ivacaftor. Stand 02.06.2016. 2016.
153. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 27.04.2018. 2018.
154. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited Modul 4 A Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 10.12.2015. 2015.
155. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited Modul 4 A Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 30.01.2018. 2018.
156. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Lumacaftor/Ivacaftor von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor. Stand: 15.03.2016. 2016.
157. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). Stand: 02.08.2018. 2018.
158. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) Vertex Pharmaceuticals Limited Modul 4 A Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Stand: 02.11.2018. 2018.
159. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) Vertex Pharmaceuticals Limited Modul 4 B Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen Medizinischer Nutzen und

medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 02.11.2018. 2018.
160. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Tezacaftor/Ivacaftor. Stand: 16.05.2019. 2019.
161. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Tezacaftor/Ivacaftor. Stand: 16.05.2019. 2019.
162. Stegemann M, Hagel S, Lehmann C. Antibiotikatherapie (2): Ambulante parenterale Gabe. Deutsches Ärzteblatt Online. 2019.
163. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S1-Leitlinie Ambulante parenterale Antiinfektivatherapie (APAT). 2024.
164. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ. Location and Duration of Treatment of Cystic Fibrosis Respiratory Exacerbations Do Not Affect Outcomes. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;182(9):1137–43.
165. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. Journal of Cystic Fibrosis. 2012;11(6):461–79.
166. Waters V, Ratjen F. Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. Annals of the American Thoracic Society. 2015;12(Supplement 2):S200–S6.
167. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. 2009.
168. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2019.
169. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008;108(5):832–9.
170. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):746–50.
171. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). Stand: 20.02.2020. 2020.
172. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) (Beschluss wurde aufgehoben). Stand: 15.08.2019 2019.
173. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MFMutation)). Stand: 18.02.2021. 2021.
174. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MFMutation)). Stand: 18.02.2021 2021.
175. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. Chest. 2005;128(4):2347–54.
176. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. Paediatr Respir Rev. 2008;9(3):220–32.
177. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). Stand: 17.12.2020. 2020.
178. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). Stand: 17.12.2020. 2020.
179. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. Chest. 2009;135(6):1610–8.
180. Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest. 2007;132(1):231–7.
181. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2009;44(8):784–92.
182. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. J Cyst Fibros. 2008;8(2):91–6.
183. Targett K, Bourke S, Nash E, Murphy E, Ayres J, Devereux G. Employment in adults with cystic fibrosis. Occup Med (Lond). 2014;64(2):87–94.
184. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. J Pediatr Psychol. 2003;28(8):535–45.
185. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). Stand: 20.02.2020. 2020.
186. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). Stand: 20.02.2020. 2020.
187. Ancel J, Launois C, Perotin JM, Ravoninjatovo B, Mulette P, Hagenburg J, et al. Health-Related Quality of Life in Adults with Cystic Fibrosis: Familial, Occupational, Social, and Mental Health Predictors. Healthcare (Basel). 2022;10(7).
188. Regnault A, Balp MM, Kulich K, Viala-Danten M. Validation of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012;11(6):494–501.
189. Vertex Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan (Methods), Protocol Number VX20-121-102 Version 3.0 (Final Analysis): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF), Version: 1.0. 2023.
190. Vertex Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan (Methods), Protocol Number VX20-121-103 Version 3.0 (Final Analysis): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function Mutation (F/RF), or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation, Version: 1.0. 2023.
191. Vertex Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan (Methods), Protocol Number VX21-121-105, Version 4.0 (Final Analysis for Cohorts A1 and B1): A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age, Version: 1.0. 2023.
192. Vertex Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan (Methods), Protocol Number VX20-121-104 Version 4.0 (Final Analysis): A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-121/TEZ/D-IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Version: 1.0. 2025.
193. Vertex Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan (Methods), Protocol Number VX22-121-106 Version 2.0 (Final Analysis for Cohort 1): A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of anzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Year of Age and Older, Version: 1.0. 2025.
194. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) - NCT05033080. 2021 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080].
195. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF) - 2021-000712-31. 2021 [Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31].
196. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation - NCT05076149. 2021 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076149].

197. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation - 2021-000694-85. 2021 [Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85].
198. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-121/TEZ/D-IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis - NCT05444257 2022 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05444257].
199. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis - 2021-000713-17 2022 [Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000713-17].
200. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-121/TEZ/D-IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis - 2024-514173-22-00 2023 [Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514173-22-00?lang=en].
201. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Datum der Veröffentlichung: 3. November 2025 Version 1.0. 2025.
202. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-102. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VNZ Combination Therapy in Subjects with Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). 2024.
203. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-121-103. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. 2024.
204. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) - VX20-121-102. 2026.
205. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) - VX20-121-103. 2026.
206. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809–19.
207. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940–8.

208. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-092 Tezacaftor/Deutivacaftor/Vanzacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose ab 6 Jahren. 2024.
209. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. J Cyst Fibros. 2023;23(1):12–28.
210. Southern KW, Castellani C, Lammertyn E, Smyth A, VanDevanter D, van Koningsbruggen-Rietschel S, et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022;22(1):17–30.
211. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1522–32.
212. Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged ⩾6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208(1):68–78.
213. Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children >/=6 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A 192-Week, Phase 3, Open-Label Extension Study. Am J Respir Crit Care Med. 2025;211(10):1915–25.
214. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. Am J Respir Crit Care Med. 2022;206(11):1361–9.
215. Mall MA, Wainwright CE, Legg J, Chilvers M, Gartner S, Dittrich AM, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged >/=6 years with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: Results from a 96-week open-label extension study. Eur Respir J. 2025.
216. Pittman JE, Morgan S, McCreary M, Vu PT, Jorth P, Heltshe S, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in 6- to 11-Year-Olds with Cystic Fibrosis: An Observational Study. Annals of the American Thoracic Society. 2025;22(11):1696–708.
217. Dillenhofer S, Schutz K, Burkhart M, Ellemunter H, Kappler M, Sieber S, et al. Long-term impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on small and large airways in people with cystic fibrosis aged >/=6 years: 24-month real-world evidence from the German Cystic Fibrosis Registry. ERJ Open Res. 2026;12(2).
218. Boni A, d'Aniello F, Ubertini G, Cappa M, Ciciriello F, Majo F, et al. Height Velocity in Pediatric Cystic Fibrosis Under Triple CFTR Modulator Therapy: A Real-Life Monocentric Experience. J Clin Med. 2025;14(15).
219. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Evaluation of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Participants 1 Through 11 Years of Age - NCT05422222. 2022 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05422222].
220. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age - 2021-005930-40. 2022 [Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005930-40].

221. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX 121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age (VX21-121-105) - 2024-513754-29-00. 2022 [Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513754-29-00].
222. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Year of Age and Older - NCT05844449 2023 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05844449].
223. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Year of Age and Older - 2022-503081-74-00. 2023 [Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-503081-74-00].
224. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Evaluation of VX 445/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age 2018 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03691779].
225. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-445/TEZ/IVA Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age - 2018-001695-38 2018 [Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001695-38].
226. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older - NCT04183790 2020 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04183790].
227. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445/TEZ/IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older - 2019-001827-11 2019 [Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001827-11].
228. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes - NCT04353817 2020 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04353817].
229. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) - 2019-003554-86 2020 [Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86].
230. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Particpants 6 Years and Older and F/MF Genotypes - NCT04545515. 2021 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04545515].
231. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3b Open label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Ages 6 Years and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) - 2020-001404-42 2020 [Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001404-42].
232. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Evaluation of Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis Subjects Without an F508del Mutation - NCT05274269 2022 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274269].
233. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation - 2021-005320-38 2021 [Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005320-38].
234. Hamblett N. A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function (the PROMISE Pediatric 6 to 11 Years Old Study) 2020 [Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04613128].
235. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Clinical Study Report. A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age. Final analysis for subjects 6 through 11 years of age (Cohorts A1 and B1). Version 1.0. 2024.
236. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol: A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of VX-121/TEZ/D-IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. Vertex Study Number: VX20-121-104. IND Number: 142001. EudraCT Number: 2021-000713-17. Date of Protocol: 20 February 2026 (Version 4.7 [AU/CA/EU/NZ]). 2026.
237. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol: A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Year of Age and Older. Vertex Study Number: VX22-121-106- IND Number: 142001. EUCT Number: 2022-503081-74-00. Date of Protocol: 19 February 2026 (Version 5.0). 2026.
238. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) - VX20-121-104. 2026.
239. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (Alyftrek®) - VX22-121-106. 2026.
240. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1968;279(2):65–9.
241. Tizzano EF, Chitayat D, Buchwald M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. Hum Mol Genet. 1993;2(3):219–24.
242. Tizzano EF, O'Brodovich H, Chitayat D, Benichou JC, Buchwald M. Regional expression of CFTR in developing human respiratory tissues. Am J Respir Cell Mol Biol. 1994;10(4):355–62.
243. Dörk T, Stuhrmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, editors. Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. p. 173–94.
244. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1(2):148–57.

245. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. J Cyst Fibros. 2016;15(2):147–57.
246. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr. 2009;155(5):623–8.e1.
247. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(2):146–52.
248. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. Thorax. 2012;67(6):509–16.
249. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. Respirology. 2014;19(6):792–9.
250. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(8):956–65.
251. O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2013;162(4):808–12 e1.
252. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics. 2001;107(1):1–13.
253. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. Am J Clin Nutr. 1991;54(3):578–85.
254. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. Am J Clin Nutr. 2008;88(1):161–6.
255. Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiau JA, Borowitz D, Wilschanski M, Working group Cystic F, et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. J Cyst Fibros. 2015;14(2):169–77.
256. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2006;5(2):71–6.
257. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. Pediatr Res. 1986;20(3):209–13.
258. Sarles J, Barthellemy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;80(2):F118–22.
259. Talebi S, Day AS, Khadem Rezaiyan M, Ranjbar G, Zarei M, Safarian M, et al. Fecal Calprotectin and Phenotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2022;25(1):1–12.
260. Roda J, Maia C, Almeida S, Oliveira RC, Ferreira R, Oliveira G. Faecal calprotectin and rectal histological inflammatory markers in cystic fibrosis: a single-centre study. BMJ Paediatr Open. 2022;6(1).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	30.04.2026
Zeitsegment	1974 to April 28, 2026
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Cystic Fibrosis/ or ((cystic adj2 fibrosis) or (fibrocystic adj2 disease?) or mucovisc#dosis or (pancrea* adj2 fibrosis) or (pancrea* adj2 cystic disease?)).mp.	122427
2	Alyftrek*.mp.	14
3	Tezacaftor/ or (Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0").mp.	5103
4	Deutivacaftor/ or (Deutivacaftor* or c 10358* or c10358* or ctp 656* or ctp656* or CTP-656* or (d9 adj2 ivacaftor*) or (deuterated adj2 ivacaftor*) or VX 561* or VX561* or VX-561* or "1413431-07-8" or D-Ivacaftor*).mp.	148
5	Vanzacaftor/ or (Vanzacaftor* or VX-121* or VX 121* or VX121* or "2374124-49-7").mp.	121
6	3 and 4 and 5	93
7	2 or 6	93
8	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2953490
9	1 and 7 and 8	18

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	30.04.2026
Zeitsegment	1946 to April 29, 2026
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Cystic Fibrosis/ or ((cystic adj2 fibrosis) or (fibrocystic adj2 disease?) or mucovisc#dosis or (pancrea* adj2 fibrosis) or (pancrea* adj2 cystic disease?)).mp.	68645
2	Alyftrek*.mp.	6
3	(Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0").mp.	1345
4	(Deutivacaftor* or c 10358* or c10358* or ctp 656* or ctp656* or CTP-656* or (d9 adj2 ivacaftor*) or (deuterated adj2 ivacaftor*) or VX 561* or VX561* or VX-561* or "1413431-07-8" or D-Ivacaftor*).mp.	25
5	(Vanzacaftor* or VX-121* or VX 121* or VX121* or "2374124-49-7").mp.	32
6	3 and 4 and 5	21

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.04.2026	
Zeitsegment	1946 to April 29, 2026	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
7	2 or 6	21
8	Randomi#ed.mp. or randomi#ed controlled trial.pt. or placebo.mp.	1329016
9	1 and 7 and 8	5

Datenbankname	Cochrane CENTRAL. Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 4 of 12.04.2026. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4 of 12.05.2026.	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.04.2026	
Zeitsegment	NA	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	[mh ^"Cystic Fibrosis"] or ((cystic NEAR/2 fibrosis) or (fibrocystic NEAR/2 disease*) or mucovisc#dosis or (pancrea* NEAR/2 fibrosis) or (pancrea* NEAR/2 cystic disease*)):ti,ab,kw	6923
2	Alyftrek*:ti,ab,kw	0
3	(Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0"):ti,ab,kw	254
4	(Deutivacaftor* or c 10358* or c10358* or ctp 656* or ctp656* or CTP-656* or (d9 NEAR/2 ivacaftor*) or (deuterated NEAR/2 ivacaftor*) or VX 561* or VX561* or VX-561* or "1413431-07-8" or D-Ivacaftor*):ti,ab,kw	37
5	(Vanzacaftor* or VX-121* or VX 121* or VX121* or "2374124-49-7"):ti,ab,kw	44
6	#3 AND #4 AND #5	14
7	#2 OR #6	14

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	30.04.2026
Zeitsegment	1974 to April 28, 2026
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Cystic Fibrosis/ or ((cystic adj2 fibrosis) or (fibrocystic adj2 disease?) or mucovisc#dosis or (pancrea* adj2 fibrosis) or (pancrea* adj2 cystic disease?)).mp.	122427
2	Alyftrek*.mp.	14
3	Tezacaftor/ or (Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0").mp.	5103
4	Deutivacaftor/ or (Deutivacaftor* or c 10358* or c10358* or ctp 656* or ctp656* or CTP-656* or (d9 adj2 ivacaftor*) or (deuterated adj2 ivacaftor*) or VX 561* or VX561* or VX-561* or "1413431-07-8" or D-Ivacaftor*).mp.	148
5	Vanzacaftor/ or (Vanzacaftor* or VX-121* or VX 121* or VX121* or "2374124-49-7").mp.	121
6	3 and 4 and 5	93
7	2 or 6	93
8	1 and 7	84
9	limit 8 to (preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years>)	3
10	exp child/ or (child* or boy* or girl* or juvenil* or kid* or minor* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or preschool* or school* or underage* or under-age* or youth* or young*).ab,ti.	7004727
11	8 and 10	39
12	11 or 9	39

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	30.04.2026
Zeitsegment	1946 to April 29, 2026
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Cystic Fibrosis/ or ((cystic adj2 fibrosis) or (fibrocystic adj2 disease?) or mucovisc#dosis or (pancrea* adj2 fibrosis) or (pancrea* adj2 cystic disease?)).mp.	68645
2	Alyftrek*.mp.	6
3	(Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0").mp.	1345

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.04.2026	
Zeitsegment	1946 to April 29, 2026	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
4	(Deutivacaftor* or c 10358* or c10358* or ctp 656* or ctp656* or CTP-656* or (d9 adj2 ivacaftor*) or (deuterated adj2 ivacaftor*) or VX 561* or VX561* or VX-561* or "1413431-07-8" or D-Ivacaftor*).mp.	25
5	(Vanzacaftor* or VX-121* or VX 121* or VX121* or "2374124-49-7").mp.	32
6	3 and 4 and 5	21
7	2 or 6	21
8	1 and 7	19
9	limit 8 to ("child (6 to 12 years)")	3
10	exp child/ or (child* or boy* or girl* or juvenil* or kid* or minor* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or preschool* or school* or underage* or under-age* or youth* or young*).ab,ti.	5072366
11	8 and 10	5
12	11 or 9	5

Datenbankname	Cochrane CENTRAL. Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 4 of April 12, 2026. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4 of April 12, 2026.	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.04.2026	
Zeitsegment	NA	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	[mh ^"Cystic Fibrosis"] or ((cystic NEAR/2 fibrosis) or (fibrocystic NEAR/2 disease*) or mucovisc#dosis or (pancrea* NEAR/2 fibrosis) or (pancrea* NEAR/2 cystic disease*)):ti,ab,kw	6923
2	Alyftrek*:ti,ab,kw	0
3	(Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0"):ti,ab,kw	254
4	(Deutivacaftor* or c 10358* or c10358* or ctp 656* or ctp656* or CTP-656* or (d9 NEAR/2 ivacaftor*) or (deuterated NEAR/2 ivacaftor*) or VX 561* or VX561* or VX-561* or "1413431-07-8" or D-Ivacaftor*):ti,ab,kw	37
5	(Vanzacaftor* or VX-121* or VX 121* or VX121* or "2374124-49-7"):ti,ab,kw	44
6	#3 and #4 and #5	14
7	#2 or #6	14

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2026
Zeitsegment	1974 to May 01, 2026
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Cystic Fibrosis/ or ((cystic adj2 fibrosis) or (fibrocystic adj2 disease?) or mucovisc#dosis or (pancrea* adj2 fibrosis) or (pancrea* adj2 cystic disease?)).mp.	122519
2	elexacaftor plus ivacaftor plus tezacaftor/ or (Trikafta* or Kaftrio* or trixacar* or "2398469-65-1").mp.	3802
3	ivacaftor/ or (Ivacaftor* or Kalydeco* or VX-770* or VX 770* or VX770* or "873054-44-5" or vrt 813077* or vrt813077*).mp.	8450
4	tezacaftor/ or (Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0").mp.	5118
5	Elexacaftor/ or (Elexacaftor* or VX-445* or VX 445* or VX445* or "2216712-66-0").mp.	4446
6	3 and 4 and 5	4302
7	2 or 6	4394
8	1 and 7	4180
9	limit 8 to (preschool child <1 to 6 years> or school child <7 to 12 years>)	322
10	exp child/ or (child* or boy* or girl* or juvenil* or kid* or minor* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or preschool* or school* or underage* or under-age* or youth* or young*).ab,ti.	7011213
11	8 and 10	1709
12	9 or 11	1709

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2026
Zeitsegment	1946 to May 04, 2026
Suchfilter	Kein Suchfilter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Cystic Fibrosis/ or ((cystic adj2 fibrosis) or (fibrocystic adj2 disease?) or mucovisc#dosis or (pancrea* adj2 fibrosis) or (pancrea* adj2 cystic disease?)).mp.	68674
2	(Trikafta* or Kaftrio* or trixacar* or "2398469-65-1").mp.	204
3	(Ivacaftor* or Kalydeco* or VX-770* or VX 770* or VX770* or "873054-44-5" or vrt 813077* or vrt813077*).mp.	2293
4	(Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0").mp.	1346

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.05.2026	
Zeitsegment	1946 to May 04, 2026	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
5	(Elexacaftor* or VX-445* or VX 445* or VX445* or "2216712-66-0").mp.	1226
6	3 and 4 and 5	1177
7	2 or 6	1249
8	1 and 7	1194
9	limit 8 to ("child (6 to 12 years)")	210
10	exp child/ or (child* or boy* or girl* or juvenil* or kid* or minor* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or preschool* or school* or underage* or under-age* or youth* or young*).ab,ti.	5076809
11	8 and 10	358
12	9 or 11	358

Datenbankname	Cochrane CENTRAL. Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 4 of April 12, 2026. Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4 of April 12, 2026.	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	30.04.2026	
Zeitsegment	NA	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	[mh ^"Cystic Fibrosis"] or ((cystic NEAR/2 fibrosis) or (fibrocystic NEAR/2 disease*) or mucovisc#dosis or (pancrea* NEAR/2 fibrosis) or (pancrea* NEAR/2 cystic disease*)):ti,ab,kw	6923
2	(Trikafta* or Kaftrio* or trixacar* or "2398469-65-1"):ti,ab,kw	10
3	(Ivacaftor* or Kalydeco* or VX-770* or VX 770* or VX770* or "873054-44-5" or vrt 813077* or vrt813077*):ti,ab,kw	582
4	(Tezacaftor* or VX-661* or VX 661* or VX661* or "1152311-62-0"):ti,ab,kw	254
5	(Elexacaftor* or VX-445* or VX 445* or VX445* or "2216712-66-0"):ti,ab,kw	146
6	#3 and #4 and #5	141
7	#2 or #6	144
8	#1 and #7	138

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	28.04.2026	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	Alyftrek OR ((Deutivacaftor OR "VX-561" OR "VX 561" OR VX561) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Vanzacaftor OR "VX-121" OR "VX 121" OR VX121))
Treffer	**15**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.04.2026
Suchstrategie	Alyftrek OR ((Deutivacaftor OR "VX-561" OR "VX 561" OR VX561) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Vanzacaftor OR "VX-121" OR "VX 121" OR VX121))
Treffer	**5**

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	28.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Criteria
Suchstrategie	Alyftrek, Deutivacaftor, VX-561, VX 561, VX561, Tezacaftor, VX-661, VX 661, VX661, Vanzacaftor, VX-121, VX 121, VX121
Treffer	**8**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	28.04.2026	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	Alyftrek OR ((Deutivacaftor OR "VX-561" OR "VX 561" OR VX561) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Vanzacaftor OR "VX-121" OR "VX 121" OR VX121))
Treffer	**15**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.04.2026
Suchstrategie	Alyftrek OR ((Deutivacaftor OR "VX-561" OR "VX 561" OR VX561) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Vanzacaftor OR "VX-121" OR "VX 121" OR VX121))
Treffer	**5**

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	28.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Criteria
Suchstrategie	Alyftrek, Deutivacaftor, VX-561, VX 561, VX561, Tezacaftor, VX-661, VX 661, VX661, Vanzacaftor, VX-121, VX 121, VX121
Treffer	**8**

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Patientinnen und Patienten im Alter von 6-11 Jahren)

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced	
Datum der Suche	28.04.2026	
Eingabeoberfläche	Advanced Search	
Suchstrategie	Condition or disease:	
	Intervention/treatment:	
	Other terms	Kaftrio OR Trikafta OR ((Ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445))
Treffer	**92**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.04.2026
Suchstrategie	Kaftrio OR Trikafta OR ((Ivacaftor OR Kalydeco OR "VX-770" OR "VX 770" OR VX770) AND (Tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (Elexacaftor OR "VX-445" OR "VX 445" OR VX445))
Treffer	**25**

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/
Datum der Suche	28.04.2026
Eingabeoberfläche	Basic Criteria
Suchstrategie	Kaftrio, Trikafta, Ivacaftor, Kalydeco, VX-770, VX 770, VX770, Tezacaftor, VX-661, VX 661, VX661, Elexacaftor, VX-445, VX 445, VX445
Treffer	**11**

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Keating, C., et al. (2024). "120 Vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor in adolescents and adults with cystic fibrosis: results from two randomized, active-controlled phase 3 trials." Journal of Cystic Fibrosis 23: S63–S64.	A8: Anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Hoppe, J., et al. (2024). "122 Safety and efficacy of vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor in children aged 6 to 11 with cystic fibrosis." Journal of Cystic Fibrosis 23: S65–S66.	A8: Anderer Publikationstyp

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Aalbers, B. L., et al. (2023). "Radiological and long-term clinical response to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease." Pediatr Pulmonol 58(8): 2317–2322.	A1: Andere Population
2	Allomba, C., et al. (2025). "Feasibility of multiple-breath washout in the clinical setting and prediction of its duration in children and adults with cystic fibrosis." J Cyst Fibros 24(5): 982–990.	A1: Andere Population
3	Bader-Larsen, K., et al. (2025). "Body mass, linear growth, and body composition before and after the introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor among children and adults with cystic fibrosis." Clin Nutr 54: 132–139.	A1: Andere Population
4	Boat T, Hossain MM, Nakamura A, Hjelm M, Hardie W, Wackler M, et al. Growth, Body Composition, and Strength of Children With Cystic Fibrosis Treated With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI). Pediatr Pulmonol. 2025;60(1):e27463.	A5: Anderer Studientyp
5	Crainie, C., et al. (2026). "Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) Treatment on Clinical Outcomes in a Single Centre Cohort of Paediatric Patients With Cystic Fibrosis." J Paediatr Child Health 62(1): 151–154.	A1: Andere Population
6	Dacco V, Rosazza C, Mariani A, Rizza C, Ingianni N, Nazzari E, et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in children aged 6-11 years with cystic fibrosis in a real-world setting. Pediatr Pulmonol. 2024;59(11):2792-9.	A5: Anderer Studientyp
7	De Vuyst R, Kam CW, McKinzie CJ, Esther CR. Medication utilization and lung function changes after initiation of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Pediatr Pulmonol. 2024;59(7):2051-4.	A5: Anderer Studientyp
8	De Vuyst RC, Bennard E, Kam CW, McKinzie CJ, Esther CR. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment reduces airway inflammation in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2023;58(5):1592-4.	A8: Anderer Publikationstyp
9	Douglas T, Deery M, Kimball H, Cobham VE, Panochini S, Robinson PD, et al. Mental health, behaviour and sleep quality in children 6-11 years before and after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor initiation. J Cyst Fibros. 2024.	A6: Andere Studiendauer
10	Dress C, Hente E, Hossain MM, Hardie W, Hjelm M, Boat T. Body composition in children with cystic fibrosis treated with CFTR modulators versus modulator naive individuals. Pediatr Pulmonol. 2024;59(3):805-8.	A6: Andere Studiendauer
11	Eddy, R. L., et al. (2026). "Heterogeneity of short-term elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor response in cystic fibrosis using (129)Xe MRI." Thorax 81(6): 560–570.	A6: Andere Studiendauer
12	Fajac I, Daines C, Durieu I, Goralski JL, Heijerman H, Knoop C, et al. Non-respiratory health-related quality of life in people with cystic fibrosis receiving elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. J Cyst Fibros. 2023;22(1):119-23.	A1: Andere Population
13	Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, et al. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More F508del Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(3):381-5.	A1: Andere Population
14	Kos R, Neerincx AH, Fenn DW, Brinkman P, Lub R, Vonk SEM, et al. Real-life efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on severe cystic fibrosis lung disease patients. Pharmacol Res Perspect. 2022;10(6):e01015.	A1: Andere Population

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
15	Langer S. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in combination with ivacaftor in children with cystic fibrosis. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern mit zystischer Fibrose. 2022;43(10):421-2.	A8: Anderer Publikationstyp
16	Lucca, F., et al. (2025). "Reported Adverse Events in Patients with CF Receiving Treatment with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: 5 Years Observational Study." J Clin Med 14(12).	A1: Andere Population
17	Morgan SJ, Coulter E, Betts HL, Solomon GM, Clancy JP, Rowe SM, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor's effects on cystic fibrosis infections are maintained, but not increased, after 3.5 years of treatment. J Clin Invest. 2024;134(20).	A1: Andere Population
18	Olivier M, Kavvalou A, Welsner M, Hirtz R, Strassburg S, Sutharsan S, et al. Real-life impact of highly effective CFTR modulator therapy in children with cystic fibrosis. Front Pharmacol. 2023;14:1176815.	A5: Anderer Studientyp
19	Perez-Ruiz M, Te Bos M, Fernandez-Garcia P, Manuel C, Morales-Tirado A, Lopez-Neyra A, et al. Evaluation of the Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Aerobic Capacity in Children With Cystic Fibrosis Aged 6-11 Years: Actual Observations and Clinical Perspectives. Arch Bronconeumol. 2025.	A5: Anderer Studientyp
20	Perrem, L. and P. McNally (2025). "Real-World Outcomes of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children with Cystic Fibrosis." Ann Am Thorac Soc 22(11): 1650–1651.	A8: Anderer Publikationstyp
21	Perrotta, N., et al. (2025). "Real-World Evaluation of Outcomes and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis: A Retrospective Study." Clin Transl Sci 18(10): e70373.	A5: Anderer Studientyp
22	Pettit RS, Ravikumar B. Real World Adverse Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People With Cystic Fibrosis Ages 6-11 Years. Pediatr Pulmonol. 2025;60(4):e71067.	A5: Anderer Studientyp
23	Salvatore D, Cimino G, Troiani P, Bignamini E, Esposito I, Leonetti G, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 6-11 years with cystic fibrosis, at least one F508DEL allele, and advanced lung disease: A 24-week observational study. Pediatr Pulmonol. 2022;57(9):2253-6.	A8: Anderer Publikationstyp
24	Stahl M, Dohna M, Graeber SY, Sommerburg O, Renz DM, Pallenberg ST, et al. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. Eur Respir J. 2024;64(3):2400004.	A5: Anderer Studientyp
25	Urquhart DS, Dowle H, Moffat K, Forster J, Cunningham S, Macleod KA. Lung clearance index (LCI(2.5)) changes after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in children with cystic fibrosis aged between 6 and 11 years: The "real-world" differs from trial data. Pediatr Pulmonol. 2024;59(5):1449-53.	A5: Anderer Studientyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	15	12 (Nr. 1 – 12)	3
EU-CTR	5	2 (Nr. 13 – 14)	3
CTIS	8	7 (Nr. 15 – 21)	1
Summe	28	21	7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1	NCT06683092	Restarting Triple Therapy With Robust Monitoring for Adverse Events (RETRIAL). ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06683092. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A5: Anderer Studientyp
2	NCT05844449	Evaluation of Long-Term Safety and Efficacy of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor in Cystic Fibrosis Participants 1 Year of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05844449. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A5: Anderer Studientyp
3	NCT06299709	A Study To Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor(VNZ/TEZ/D-IVA). ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299709. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A5: Anderer Studientyp
4	NCT05535959	A Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Fixed-dose Combination Tablet of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2022.	A5: Anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/study/NCT05535959. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	
5	NCT05422222	Evaluation of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor in Cystic Fibrosis (CF) Participants 1 Through 11 Years of Age. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05422222. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A3: Andere Vergleichstherapie
6	NCT05437120	Pharmacokinetics and Safety Assessment of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor in Participants With Moderate Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437120. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A5: Anderer Studientyp
7	NCT06299696	A Study of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VNZ/TEZ/D-IVA) in Healthy Adult Panelists. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299696. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A5: Anderer Studientyp
8	NCT03912233	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03912233. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
9	NCT07349394	Effect of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VNZ/TEZ/D-IVA) on the PK of Rosuvastatin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07349394. 2026. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
10	NCT06154447	Evaluation of VX-828 in Healthy Participants and in Participants With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06154447. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
11	NCT05867147	An Electrocardiogram Study to Evaluate the Effect of Vanzacaftor on the QT/QTc Interval in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05867147. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
12	NCT04732910	Modulate-CF: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ClinicalTrials.gov. 2018. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04732910. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
13	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A3: Andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14	2021-005930-40	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005930-40. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A3: Andere Vergleichstherapie
Clinical Trials Information System (CTIS)			
15	2022-503081-74-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Year of Age and Older. CTIS. 2023. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-503081-74-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A5: Anderer Studientyp
16	2024-513754-29-00	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX 121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age (VX21-121-105). CTIS. 2023. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513754-29-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A5: Anderer Studientyp
17	2023-503230-49-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 to Less Than 24 Months of Age. CTIS. 2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503230-49-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
18	2024-515637-14-00	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. CTIS. 2022. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515637-14-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
19	2023-509563-24-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 Months of Age and Older. CTIS. 2025. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509563-24-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
20	2024-515606-90-00	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. CTIS. 2022. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515606-90-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
21	2024-518785-28-00	A low-intervention prospective-retrospective study to evaluate the pharmacokinetics of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination in a Cystic Fibrosis population. CTIS. 2025. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-	A2: Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		trials/?lang=en&EUCT=2024-518785-28-00 [Zugriffsdatum 28.04.2026].	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	15	13 (Nr. 1 – 13)	2
EU-CTR	5	4 (Nr. 14 – 17)	1
CTIS	8	6 (Nr. 18 – 23)	2
Summe	28	23	5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1	NCT06683092	Restarting Triple Therapy With Robust Monitoring for Adverse Events (RETRIAL). ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06683092. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
2	NCT05444257	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05444257. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
3	NCT06299709	A Study To Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect, and Dose Proportionality of a Granule Formulation of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor(VNZ/TEZ/D-IVA). ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299709. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
4	NCT05033080	A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
5	NCT05535959	A Study to Evaluate the Relative Bioavailability of a Fixed-dose Combination Tablet of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor.	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05535959. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	
6	NCT05437120	Pharmacokinetics and Safety Assessment of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor in Participants With Moderate Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05437120. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
7	NCT06299696	A Study of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VNZ/TEZ/D-IVA) in Healthy Adult Panelists. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299696. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
8	NCT05076149	A Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076149. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
9	NCT03912233	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03912233. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
10	NCT07349394	Effect of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor (VNZ/TEZ/D-IVA) on the PK of Rosuvastatin in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2026. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07349394. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
11	NCT06154447	Evaluation of VX-828 in Healthy Participants and in Participants With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT0615444. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
12	NCT05867147	An Electrocardiogram Study to Evaluate the Effect of Vanzacaftor on the QT/QTc Interval in Healthy Participants. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05867147. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
13	NCT04732910	Modulate-CF: Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ClinicalTrials.gov. 2018. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04732910. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
14	2021-000712-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(F/MF). EU-CTR. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	
15	2021-000694-85	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. EU-CTR. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
16	2021-000713-17	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000713-17. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
17	2018-002496-18	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-121 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002496-18. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
18	2024-514173-22-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-121/TEZ/D-IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. CTIS. 2023. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514173-22-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A1: Andere Population
19	2023-503230-49-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 to Less Than 24 Months of Age. CTIS. 2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503230-49-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
20	2024-515637-14-00	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. CTIS. 2022. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515637-14-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
21	2023-509563-24-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 Months of Age and Older. CTIS. 2025. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509563-24-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
22	2024-515606-90-00	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and	A2: Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Older. CTIS. 2022. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515606-90-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	
23	2024-518785-28-00	A low-intervention prospective-retrospective study to evaluate the pharmacokinetics of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination in a Cystic Fibrosis population. CTIS. 2025. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518785-28-00 [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	92	86 (Nr. 1 – 86)	6
EU-CTR	25	20 (Nr. 87 – 106)	5
CTIS	11	11 (Nr. 107 – 117)	0
Summe	128	117	11

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1	NCT05818319	Cystic Fibrosis in the Kidney: Monitoring the Effectiveness of Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in Urine After a Short Pause of Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05818319. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
2	NCT04684823	The Impact of Patch Rx Technologies on Adherence to Vitamin and Trikafta Therapies in Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04684823. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
3	NCT03624101	Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. ClinicalTrials.gov. 2018. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03624101. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
4	NCT05526027	Real-world Efficacy and Safety of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy in Adult Patients With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526027. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
5	NCT04840862	Impact of Rifabutin on the Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04840862. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
6	NCT05752019	TAAI Erasmus Research Initiative to Fight CF: Monitoring Inflammation in CF Lung Disease Into a New Era. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05752019. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A4: Andere Endpunkte
7	NCT07202910	Validation of Imaging-based Liver Biomarkers in Pediatric Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07202910. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
8	NCT04732910	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) Biomarker Study to Evaluate the Rescue of Mutant CFTR in Patients With Cystic Fibrosis Treated With CFTR-modulators. ClinicalTrials.gov. 2018. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04732910. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
9	NCT05517655	BEGIN Novel ImagiNG Biomarkers. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05517655. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
10	NCT05200429	Canadian Observational Study Evaluating the Long-term IMPACT of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulators on People With CF. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05200429. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
11	NCT05279040	Trikafta Exercise Study in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05279040. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
12	NCT05295524	Description of the Short-term Effects of KAFTRIO® by Continuous Monitoring With the PHEAL-CR-K Application in Real Life in Patients With Cystic Fibrosis Eligible for KAFTRIO® Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05295524. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
13	NCT03052283	Development and Validation of a Disease Specific PROM to Assess Abdominal Involvement in Patients With CF (CFAbd-Score). ClinicalTrials.gov. 2017. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03052283. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
14	NCT04038047	A Prospective Study to Evaluate Biological and Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04038047. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
15	NCT06350461	Impact of Discontinuing Hypertonic Saline in People With CF on Highly Effective CFTR Modulators- A SIMPLIFY Sub-Study. ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06350461. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16	NCT06350474	Impact of Discontinuing Dornase Alfa in People With CF on Highly Effective CFTR Modulator Therapy-A SIMPLIFY Sub-Study. ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06350474. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
17	NCT04378153	Impact of Discontinuing Chronic Therapies in People With Cystic Fibrosis on Highly Effective CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04378153. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
18	NCT05822102	Simultaneous quanTification of Elexacaftor/tezAcaftor/Ivacaftor Via Reverse Phase High Performance liquiD chromatographY. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05822102. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
19	NCT04509050	Study to Evaluate Biological & Clinical Effects of Significantly Corrected CFTR Function in Infants & Young Children. ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04509050. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
20	NCT06683092	Restarting Triple Therapy With Robust Monitoring for Adverse Events (RETRIAL). ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06683092. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
21	NCT06284577	Quality of Life and Gut Health in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06284577. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
22	NCT04058210	VX-445/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients Heterozygous for F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058210. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
23	NCT03525548	A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F). ClinicalTrials.gov. 2018. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03525548. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
24	NCT04105972	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04105972. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
25	NCT04362761	A Study Evaluating the Long-Term Safety of Elexacaftor Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04362761. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26	NCT04058366	Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058366. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
27	NCT04043806	A Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04043806. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
28	NCT03525574	A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy. ClinicalTrials.gov. 2018. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03525574. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
29	NCT04969224	A Study to Evaluate ELX/TEZ/IVA on Cough and Physical Activity in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04969224. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
30	NCT05111145	A Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05111145. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
31	NCT05033080	A Phase 3 Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05033080. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
32	NCT04599465	A Study to Assess the Effect of ELX/TEZ/IVA on Glucose Tolerance in Participants With Cystic Fibrosis (CF). ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04599465. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
33	NCT03525444	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). ClinicalTrials.gov. 2018. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03525444. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
34	NCT05153317	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Participants 2 Years and Older. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05153317. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
35	NCT04537793	Evaluation of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Subjects 2 Through 5 Years. ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04537793. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
36	NCT06460506	Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Participants 12	A7: Anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Months of Age and Older. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06460506. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	
37	NCT03227471	A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2017. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03227471. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
38	NCT05331183	Study to Evaluate Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) Long-term Safety and Efficacy in Subjects Without F508del. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05331183. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
39	NCT05882357	Evaluation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis (CF) Participants 12 to Less Than 24 Months of Age. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05882357. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
40	NCT05076149	A Study of VX-121 Combination Therapy in Participants With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive (TCR) CFTR Mutation and No F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076149. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
41	NCT04058353	A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04058353. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
42	NCT04923464	A Decentralized Study to Evaluate Physical Activity and Cough Frequency Using Wearable Technology in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04923464. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
43	NCT06197490	Renal Impact of KAFTRIO in Mucoviscidose Population. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06197490. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
44	NCT06184763	Evolution of the 6-minute Walk Test in Patients Treated With ELEXACAFTOR / TEZACAFTOR / IVACAFTOR. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06184763. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
45	NCT06507956	Physical Activity Profile and Sedentary Behaviour in Adults with Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06507956. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
46	NCT06370962	Circadian Rhythm Disorders in Children With Cystic Fibrosis Under CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Modulators. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06370962. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A4: Anderere Endpunkte
47	NCT05249322	Study of Satisfaction of Patients and Care Providers for an Alternate Follow-up With In-hospital Consults and Tele-consult for Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05249322. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
48	NCT04940533	Pharmacokinetics of CFTR Modulators in Pregnant Individuals and in Postpartum Breastfeeding Mothers. ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04940533. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
49	NCT05392855	Symptom Based Performance of Airway Clearance After Starting Highly Effective Modulators for Cystic Fibrosis (SPACE-CF). ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05392855. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
50	NCT05599230	Daily Monitoring of Respiratory Symptoms and Spirometry During ETI Treatment in Persons With Cystic Fibrosis.. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05599230. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
51	NCT06356246	Oral Health Status of Cystic Fibrosis Patients. An Online Survey in Collaboration With the Vaincre la Mucoviscidose Patient Association.. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356246. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
52	NCT05726994	Volatilomic Approaches for the Study of CFTR Modulators (VOLATIL-CF). ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05726994. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A6: Andere Studiendauer
53	NCT04970225	Cystic Fibrosis Blood Neutrophils. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04970225. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
54	NCT06950892	Remote Sputum Collection in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06950892. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
55	NCT06296394	Health Outcomes of Parents With Cystic Fibrosis-Aim 2. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06296394. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
56	NCT05896488	Sweat Response, Sweat Composition and Thermoregulatory Response to Exercise in Heat in Adults With Cystic Fibrosis on Modulator Therapy..	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896488. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	
57	NCT05675592	Trikafta/Kaftrio and Pseudomonas Aeruginosa. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675592. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
58	NCT04602468	Real World Clinical Outcomes With Novel Modulator Therapy Combinations in People With CF (RECOVER). ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04602468. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
59	NCT03161808	Rare CFTR Mutation Cell Collection Protocol (RARE). ClinicalTrials.gov. 2017. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03161808. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
60	NCT06302270	CFTR Modulators in Pregnancy and Postpartum. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06302270. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
61	NCT04056702	Impact of Triple Combination CFTR Therapy on Sinus Disease.. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04056702. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
62	NCT05699148	Gut Imaging for Function and Transit in Cystic Fibrosis 3 Junior. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05699148. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A4: Andere Endpunkte
63	NCT04618185	Gut Imaging for Function & Transit in CF - GIFT-CF 3. ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04618185. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
64	NCT05519020	Inhaled Therapy Adherence and Outcomes to Kaftrio in Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05519020. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
65	NCT03506061	Trikafta in Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03506061. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
66	NCT05743946	Trikafta for Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05743946. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
67	NCT03565692	Lum-Iva-biota: Exploring the Respiratory Mycobiota and Microbiota Profile in French CF Patients Taking Lumacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2018. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03565692. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
68	NCT05937815	Intestine-lung Axis of Cystic Fibrosis Patients Treated With the Combination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05937815. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A4: Andere Endpunkte
69	NCT06331000	Effect of One Year Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06331000. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
70	NCT06072365	Treatment With Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, in Patients With Cystic Fibrosis and Caloric Intake. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06072365. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A4: Andere Endpunkte
71	NCT06457451	Impact of a Coordinated Dietetic-adapted Physical Activity Program on the Percentage of Lean Body Mass in Adults With Cystic Fibrosis Treated With Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: Multicentre Randomised Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06457451. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
72	NCT04798014	HERO-2: Home-Reported Outcomes With CFTR Modulator Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04798014. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
73	NCT06191640	Sinus Disease in Young Children With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06191640. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A4: Andere Endpunkte
74	NCT06587126	Feasibility of Cough Monitoring in Children. ClinicalTrials.gov. 2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06587126. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A4: Andere Endpunkte
75	NCT05740618	Inhaled Mannitol on Mucociliary Clearance in Moderate to Severe Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05740618. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
76	NCT04702360	ELX/TEZ/IVA Expanded Access Program for Cystic Fibrosis (CF) Patients With at Least One F508del Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04702360. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A4: Andere Endpunkte
77	NCT04994301	Evaluation of Lung T1-MRI in Pediatric Cystic Fibrosis Patients. ClinicalTrials.gov. 2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04994301. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
78	NCT05576324	Effect of the CFTR-modulating Triple Therapy Elexacaftor - Tezacaftor – Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2020 https://clinicaltrials.gov/study/NCT05576324 [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A5: Anderer Studienstatus

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
79	NCT07363304	Impact of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor Treatment on Metabolic, Epigenetic and Fecal Microbiota Profiles in People With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07363304. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
80	NCT07303621	Population Pharmacokinetics of Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a Paediatric Population. ClinicalTrials.gov. 2026. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07303621. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
81	NCT07314229	Prevalence of Exercise-induced Ventilatory Limitation and Associated Factors in Patients With Cystic Fibrosis Receiving Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor. ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07314229. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
82	NCT07148739	Ensuring Access to Optimal Therapy in CF: The ENACT Study. ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07148739. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
83	NCT07102043	Glucose Metabolism in Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD). ClinicalTrials.gov. 2026. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07102043. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
84	NCT07108153	Proof-of-concept Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of SION-719 When Added to Trikafta. ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07108153. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
85	NCT07312734	Study to Enable New Diagnostics for Pulmonary Microbes in People With CF. ClinicalTrials.gov. 2026. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07312734. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
86	NCT07342920	Study of the Prevalence of Active/Passive Smoking and Vaping Among Patients With Cystic Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2025. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07342920. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
87	2022-000476-18	Tolerability and Safety of Inhaled Colistimethate Sodium Administered Once Daily Compared to Twice Daily Dosing in Adult and Adolescent Subjects with Cystic Fibrosis and Chronic Pseudomonas Aeruginosa Lung Infection (COPILOT). EU-CTR. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000476-18. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
88	2020-005224-12	Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis using tacrolimus, a drug - drug interaction study. EU-CTR. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005224-12. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89	2021-001628-16	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Cough and Physical Activity in Cystic Fibrosis Subjects 12 Years of Age and Older Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001628-16. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
90	2020-002251-38	A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. EU-CTR. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002251-38. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
91	2018-002835-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). EU-CTR. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002835-76. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
92	2019-001735-31	A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del. EU-CTR. 2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
93	2019-000833-37	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). EU-CTR. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000833-37. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
94	2021-000712-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000712-31. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
95	2021-000694-85	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-121 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Who Are Homozygous for F508del, Heterozygous for F508del and a Gating (F/G) or Residual Function (F/RF) Mutation, or Have At Least 1 Other Triple Combination Responsive CFTR Mutation and No F508del Mutation. EU-CTR. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000694-85. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	
96	2018-004652-38	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004652-38. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
97	2018-000185-11	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. EU-CTR. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
98	2021-005930-40	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age. EU-CTR. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005930-40. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
99	2020-004885-21	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2021. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004885-21. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
100	2021-005914-33	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. EU-CTR. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005914-33. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
101	2019-003455-11	A Phase 3b Open-label Study Evaluating the Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects. EU-CTR. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003455-11. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
102	2020-002239-31	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis	A1: Andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Subjects 2 Years and Older. EU-CTR. 2022. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002239-31. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	
103	2018-000183-28	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF). EU-CTR. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
104	2017-000797-11	A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. EU-CTR. 2017. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
105	2020-003170-44	A Phase 3b Open-label Study to Assess the Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis Subjects with Abnormal Glucose Metabolism. EU-CTR. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003170-44. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
106	2018-000184-89	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation (F/F). EU-CTR. 2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89. [Zugriffsdatum: 28.04.2026].	A1: Andere Population
Clinical Trials Information System (CTIS)			
107	2022-503081-74-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Year of Age and Older. CTIS. 2023. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-503081-74-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
108	2024-514173-22-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-121/TEZ/D-IVA Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis. CTIS. 2023. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-514173-22-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention
109	2024-513754-29-00	A Phase 3 Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX 121/Tezacaftor/Deutivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 1 Through 11 Years of Age (VX21-121-105). CTIS. 2023.	A2: Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-513754-29-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	
110	2023-503230-49-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 to Less Than 24 Months of Age. CTIS. 2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-503230-49-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A1: Andere Population
111	2024-515637-14-00	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Longterm Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects With Non-F508del CFTR Genotypes. CTIS. 2022. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515637-14-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
112	2023-509563-24-00	A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 12 Months of Age and Older. CTIS. 2025. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509563-24-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A7: Anderer Studienstatus
113	2024-515606-90-00	A Phase 3 Open-label Study Evaluating the Long term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Years and Older. CTIS. 2022. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-515606-90-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A1: Andere Population
114	2024-518785-28-00	A low-intervention prospective-retrospective study to evaluate the pharmacokinetics of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor combination in a Cystic Fibrosis population. CTIS. 2025. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518785-28-00 [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A5: Anderer Studientyp
115	2023-504786-23-00	A Phase 1/2 Dose-escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of VX-522 in Subjects 18 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis and a CFTR Genotype Not Responsive to CFTR Modulator Therapy. CTIS. 2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-504786-23-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A1: Andere Population
116	2023-508115-23-00	An open label, balanced, randomized, single dose, two treatment, two period, two sequence, crossover, bioequivalence study comparing Ivacaftor film coated tablets 150 mg of Sun Pharmaceutical Industries Ltd, India with Kalydeco (Ivacaftor) 150 mg film-coated tablets, Marketing Authorisation Holder: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry, Dublin 9, D09 T665, Ireland, in healthy adult, human subjects under fed condition. CTIS. 2024. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508115-23-00 [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117	2024-512169-15-00	A Phase 1/2, Multicenter Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Biodistribution of RCT2100 with Single-Ascending Doses in Healthy Participants and Multiple-Ascending Doses and Proof-of-Concept in Participants with Cystic Fibrosis. CTIS 2024. https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512169-15-00?lang=en [Zugriffsdatum 28.04.2026].	A2: Andere Intervention

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-285 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-285 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-285 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-121-102

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Zielsetzung:** Untersuchung der Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (D-IVA/TEZ/VNZ) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF). Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation und eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (F/MF). **Sekundäre Zielsetzung:** • Bewertung der Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von D-IVA/TEZ/VNZ
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, IVA/TEZ/ELX-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokoll v.1.0 (27. April 2021):** • Ursprüngliche Version; unter v1.0 wurden keine Patientinnen oder Patienten rekrutiert **Protokoll v.2.0 (12. Juli 2021):** • Unter v2.0 wurden keine Patientinnen oder Patienten rekrutiert • Klärung der Definition von Mutationen mit minimaler Funktion, die für die Einschreibung in Frage kommen. • Es wurden Ausschlusskriterien hinzugefügt, die besagen, dass die Patientinnen und Patienten vom Screening bis zum Ende der Studienteilnahme nicht an einer Interventionsstudie mit einer nicht-untersuchungsbezogenen Behandlung teilnehmen dürfen. • Aktualisierung der akzeptablen Verhütungsmethoden auf der Grundlage unterstützender nicht-klinischer Daten. **Protokoll v.3.0 (19. August 2021):** • Erhöhung der geplanten Stichprobengröße und der Dauer des Behandlungszeitraums. • Erhöhte Leberfunktionstests, CK-Erhöhungen, Hautausschlag, Katarakte, Hypoglykämie und neuropsychiatrische Ereignisse wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingestuft.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hämoglobin A1c wurde dem hämatologischen Panel hinzugefügt, um die endokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse zu beurteilen. **Protokoll v.3.1 (26. August 2021):** • Zusatznutzen und Risikoinformationen wurden hinzugefügt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Die Patientin oder der Patient (oder ihr gesetzlich bestellter und bevollmächtigter Vertreter) unterzeichnet und datiert ein Formular zur Einwilligung nach Aufklärung (ICF) und gegebenenfalls ein Formular zur Zustimmung. 2. Sie oder er ist bereit und in der Lage, die geplanten Besuche, den Behandlungsplan, die Studieneinschränkungen, die Labortests, die Verhütungsrichtlinien und andere Studienverfahren einzuhalten. 3. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 12 Jahre oder älter sind. 4. Bestätigte Diagnose von Mukoviszidose, wie vom Prüfarzt festgestellt. 5. Heterozygot für F508del und eine MF-Mutation, definiert als eine Mutation, die entweder zu keinem translatierten CFTR-Protein führt oder die auf der Grundlage von *In-vitro*-Tests nicht auf TEZ, IVA oder TEZ/IVA anspricht. Liegt das Ergebnis des Screening-CFTR-Genotyps nicht vor der Randomisierung vor, kann ein früherer Laborbericht über den CFTR-Genotyp zur Feststellung der Teilnahmeberechtigung herangezogen werden. Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und deren Screening-Genotyp die Studientauglichkeit nicht bestätigt, müssen aus der Studie ausgeschlossen werden. 6. Bei Patientinnen und Patienten, die derzeit eine CFTR-Modulator-Therapie erhalten, muss der FEV_1-Wert ≥40% und ≤90% des für Alter, Geschlecht und Größe vorhergesagten Mittelwerts (Gleichungen der Global Lung Function Initiative [GLI]) beim Screening-Besuch betragen. Alle Patientinnen und Patienten, die derzeit keine CFTR-Modulator-Therapie erhalten, müssen einen FEV_1-Wert von ≥40% und ≤80% des vorhergesagten Mittelwerts aufweisen. Die Spirometrie-Messungen müssen den Kriterien der Amerikanische Thoraxgesellschaft/ Europäische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (American Thoracic Society/European Respiratory Society) für Akzeptanz und Wiederholbarkeit entsprechen. 7. Stabile Mukoviszidose nach Einschätzung des Prüfarztes. 8. Bereitschaft, eine stabile Mukoviszidose-Behandlung bis zum Abschluss der Studienteilnahme beizubehalten. **Ausschlusskriterien:** 1. Jegliche Komorbidität in der Vorgeschichte, die nach Meinung des Prüfers die Ergebnisse der Studie verfälschen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des/der Studienmedikamente(s) an den Patientinnen und Patienten darstellen könnte. Dies schließt Folgendes ein, ist aber nicht darauf beschränkt: a. Leberzirrhose mit portaler Hypertension, mäßige Leberschädigung (Child Pugh Score 7 bis 9) oder schwere Leberschädigung (Child Pugh Score 10 bis 15). b. Transplantation eines festen Organs oder hämatologische Transplantation. c. Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cannabis, Kokain und Opiate, nach Ermessen des Prüfarztes. d. Krebs, außer Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom und Zervixkarzinom in situ im Stadium 0 (alle 3 mit keinem Rezidiv in den letzten 5 Jahren). 2. Unverträglichkeit des Studienmedikaments in der Vorgeschichte, die nach Ansicht des Prüfarztes ein zusätzliches Risiko für die Patientin oder den Patienten darstellen würde (z. B. Patientinnen und Patienten mit einer Vorgeschichte von Leber-funktionstest-Erhöhungen, die eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung erfordern, Allergie oder Überempfindlichkeit gegen das Studienmedikament). 3. Einer der folgenden anormalen Laborwerte beim Screening: a. Hämoglobin <10 g/dl b. Gesamtbilirubin ≥2 × obere Grenze der Norm (ULN) c. Aspartat-Transaminase (AST), Alanin-Transaminase (ALT), Gamma-Glutamyl-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Transferase (GGT) oder alkalische Phosphatase (ALP) ≥3 × ULN d. abnorme Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤50 ml/min/1,73 m^2 (berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) für Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre und ≤45 ml/min/1,73 m^2 (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (einschließlich). 4. Eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, PEx oder eine Änderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) für eine sinopulmonale Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase (Tag -28). 5. Lungeninfektion mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstatus einhergehen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa* und *Mycobacterium abscessus*). Bei Patientinnen und Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine positive Kultur angelegt wurde, wendet der Prüfer die folgenden Kriterien an, um festzustellen, ob die Patientin oder der Patient frei von Infektionen mit solchen Organismen ist: a. Die Patientin oder der Patient hat innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung keine positive Atemwegskultur für diese Organismen gehabt. b. Bei der Patientin oder dem Patienten wurden innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einwilligung nach Aufklärung mindestens zwei Atemwegskulturen mit negativem Befund durchgeführt, wobei zwischen der ersten und der letzten Kultur ein Abstand von mindestens 3 Monaten liegen muss und die letzte Kultur innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Datum der Einwilligung nach Aufklärung durchgeführt wurde. 6. Eine akute Erkrankung, die nicht mit Mukoviszidose zusammenhängt (z. B. Gastroenteritis), innerhalb von 14 Tagen vor der ersten IVA/TEZ/ELX Dosis in der Run-in-Phase (Tag -28).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Laufende oder frühere Teilnahme an einer Studie mit einer anderen Prüfbehandlung als einem CFTR-Modulator von Vertex innerhalb von 28 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening oder Teilnahme an einer Interventionsstudie mit einer nicht-prüfungsrelevanten Behandlung vom Screening bis zum Ende der Studienteilnahme. Die Dauer der verstrichenen Zeit kann länger sein, wenn dies durch lokale Vorschriften vorgeschrieben ist. 8. Einnahme verbotener Arzneimittel innerhalb des angegebenen Zeitfensters vor der ersten Dosis IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase (Tag -28). 9. Schwangere oder stillende Frauen. Weibliche Patientinnen müssen beim Screening (Serumtest) und in der Run-in-Phase/Tag -28 (Urintest) einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen. 10. Die Patientin oder der Patient oder ein naher Verwandter der Patientin oder des Patienten ist Prüfer/in oder ein Unterprüfer/in, Forschungsassistent/in, Apotheker/in, Studienkoordinator/in oder anderes Personal, das direkt mit der Durchführung der Studie an diesem Standort befasst ist. Ein Erwachsener (im Alter von 18 Jahren oder älter), der mit einem Mitarbeiter der Studie verwandt ist, kann jedoch an der Studie teilnehmen, vorausgesetzt, dass – a. der Erwachsene unabhängig von dem Mitarbeiter der Studie lebt und nicht bei ihm wohnt, und b. der Erwachsene an der Studie an einem anderen Standort als demjenigen teilnimmt, an dem das Familienmitglied beschäftigt ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 126 Zentren in den Vereinigten Staaten, Europa, Israel, Australien und Neuseeland.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**D-IVA/TEZ/VNZ:** zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd (morgens) + entsprechende Placebotabletten. **IVA/TEZ/ELX:** zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		+ zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** • Absolute Veränderung des prozentual vorhergesagten forcierten exspiratorischen Volumens in 1 Sekunde gegenüber der Baseline (FEV_1%) bis Woche 24. **Wichtige sekundäre Endpunkte:** - Absolute Veränderung des Schweißchlorids gegenüber der Baseline bis Woche 24. - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L bis Woche 24 (gepoolt mit Daten aus Studie VX20-121-103). - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L bis Woche 24 (gepoolt mit Daten aus Studie VX20-121-103). **Andere sekundäre Endpunkte:** • Anzahl der pulmonalen Exazerbationen (PEx) bis Woche 52. • Absolute Veränderung gegenüber der Baseline im Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised (CFQ-R) Respiratorische Domäne (RD) bis Woche 24. • Absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber der Baseline bis Woche 52. • Absolute Veränderung der Schweißchlorid-konzentration gegenüber der Baseline bis Woche 52. • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L bis Woche 24. • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L bis Woche 24. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen (UEs), klinischen Laborwerte, EKGs, Vitalparameter und Pulsoxymetrie **Andere Endpunkte:** • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L bis Woche 52.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L bis Woche 52. • Absolute Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) in Woche 52 gegenüber der Baseline. • Absolute Veränderung des BMI-z-Scores gegenüber der Baseline in Woche 52. • Absolute Veränderung des Gewichts gegenüber der Baseline in Woche 52. • Absolute Veränderung des CFQ-R RD-Scores gegenüber der Baseline bis Woche 52. • PK-Parameter von VX-121, TEZ und D-IVA.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend. Es gab keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bzgl. des primären Endpunkts (absolute Veränderung des prozentual vorhergesagten forcierten exspiratorischen Volumens in 1 Sekunde gegenüber der Baseline (FEV_1%) bis Woche 24) bestimmt. Unter der Annahme einer gruppeninternen Standard-abweichung (SD) von 8 und einer Drop-out-Rate von 10% in Woche 24 sowie eines Behandlungsunterschieds von 0 zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und IVA/TEZ/ELX wird pro Behandlungsarm eine Anzahl von 200 Patientinnen und Patienten benötigt d. h. insgesamt 400 Patientinnen und Patienten, die die Behandlung komplett abschließen, um für die Testung der FEV_1% Hypothese eine Power von ungefähr 90% zu haben. Dieser Berechnung liegt ein einseitiger t-Test mit zwei Stichproben und ein Signifikanzniveau von 0,025 zugrunde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Von Vertex oder einem qualifizierten externen Anbieter computergenerierte Randomisierungscodes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach: • Baseline FEV_1% (Tag -14 während der Run-in-Phase; <70% vs. ≥70%) • Alter bei Screening (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre) • Schweißchlorid (Tag -14 während der Run-in-Phase; <30 mmol/L vs. ≥30 mmol/L) • Vorherige Verwendung eines CFTR-Modulators (ja oder nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels eines interaktiven Webdialogsystems (Interactive Web Response System; IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patientinnen und Patienten wurden in den Studienzentren aufgenommen. Ein Interactive Web Response System (IWRS) wurde verwendet, um die Patientinnen und Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. Die Randomisierungscodes wurden von Vertex oder einem qualifizierten externen Anbieter erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patientinnen und Patienten (und ihre Eltern/Betreuer/Begleitpersonen), das Studienpersonal (inklusive Prüfarzt, Monitor und das Studienteam) und Mitarbeiter des Vertex-Studienteams waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden oral als äußerlich vergleichbare Filmtabletten verabreicht. In beiden Studienarmen wurde zudem die gleiche Anzahl an Filmtabletten pro Tag verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Generelle Erwägungen**: **Kontinuierliche Variablen** werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patientinnen und Patienten (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Minimalwert (Min) und Maximalwert (Max). **Kategoriale Variablen** werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst. **Baseline** ist, sofern nicht anders angegeben, definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum (d. h. an Tag 1) durchgeführt wurde. Für die Schweißchloridkonzentration wird die Baseline als Durchschnitt der Werte von Tag -14 und Tag 1 definiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wenn entweder der Wert von Tag -14 oder der von Tag 1 fehlt, wird der jeweils andere Wert als Durchschnittswert verwendet. Die **absolute Veränderung** von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert). Die **relative Veränderung** von Baseline wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als 100% × (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert) / Baseline-Wert. Die **Behandlungs-Phase/Treatment-emergent (TE)-Phase** umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments im entsprechenden Teil bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder dem Datum des Abschlusses der Studienteilnahme im entsprechenden Teil, je nachdem, was zuerst eintritt. **Ungeplante Visiten:** Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen: o In geplanten Visitenfenstern gemäß den festgelegten Regeln für Visitenfenster; o Bei der Ableitung der Baseline und der letzten Messung in Behandlung; o Bei der Ableitung von Maximal- und Minimalwerten während der TE-Periode sowie von Maximal- und Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode bei Sicherheitsanalysen; o Bei der Auflistung der Daten der einzelnen Patientinnen und Patienten, sofern zutreffend. **Unvollständige/fehlende Daten** werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. **Ausreißer:** Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben. **Analysepopulationen:** Das **All Subjects Set** umfasst alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden oder mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für Patientenlistings und die Tabellen zur Disposition verwendet. Das **Safety Set (Run-in-Phase)** umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird nur für die Auflistung der Daten einzelner Patientinnen und Patienten verwendet, sofern nicht anders angegeben. Das **Safety Set (Behandlungsphase-Phase)** umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet. Das **Full Analysis Set** umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die die vorgesehene(n) CFTR-Mutation(en) tragen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments während des Behandlungszeitraums erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Demografie, der Baseline-Charakteristika, und für die Analyse der Wirksamkeits- und Pharmako-dynamik Endpunkte verwendet. **Analysemethoden:** Die Analyse der absoluten Veränderung von Baseline bis Woche 24/52 erfolgt mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die Visite als festen Effekt, sowie den jeweiligen Baseline-Wert des untersuchten Endpunkts und den Genotyp als Kovariablen. Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren *a priori* Subgruppenanalysen für folgende Faktoren geplant: • Baseline FEV_1% (Tag -14 während der Run-in-Phase; <70% vs. ≥70%) • Alter bei Screening (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre) • Schweißchlorid (Tag -14 während der Run-in-Phase; <30 mmol/L vs. ≥30 mmol/L) • Geschlecht (männlich; weiblich) • Region (Nordamerika vs. Rest der Welt inkl. Europa, Israel, Australien und Neuseeland) Für den primären Endpunkt wurde als Sensitivitätsanalyse ein MMRM gerechnet, wobei die bereinigten Mittelwerte mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall angegeben werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierung • 200 Patientinnen und Patienten wurden dem Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor-Arm zugeteilt. • 205 Patientinnen und Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zugeteilt. b) Erhalt der Intervention • 196 Patientinnen und Patienten wurden dem Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor-Arm zugeteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 202 Patientinnen und Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zugeteilt. c) Analyse des primären Zielkriteriums • 196 Patientinnen und Patienten wurden dem Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor-Arm zugeteilt. • 202 Patientinnen und Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zugeteilt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Screening: 28 Tage • Run-in-Phase: 28 Tage • Behandlungsphase: 52 Wochen • Safety-Follow-Up: 28 Tage • Studienbeginn: 14.09.2021 (Unterzeichnung der Einverständniserklärung der ersten geeigneten Patientin oder des ersten geeigneten Patienten) • Studienende: 21.11.2023 (letzte Patientin oder letzter Patient, letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig nach Erreichen der vorgesehenen Behandlungsdauer beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

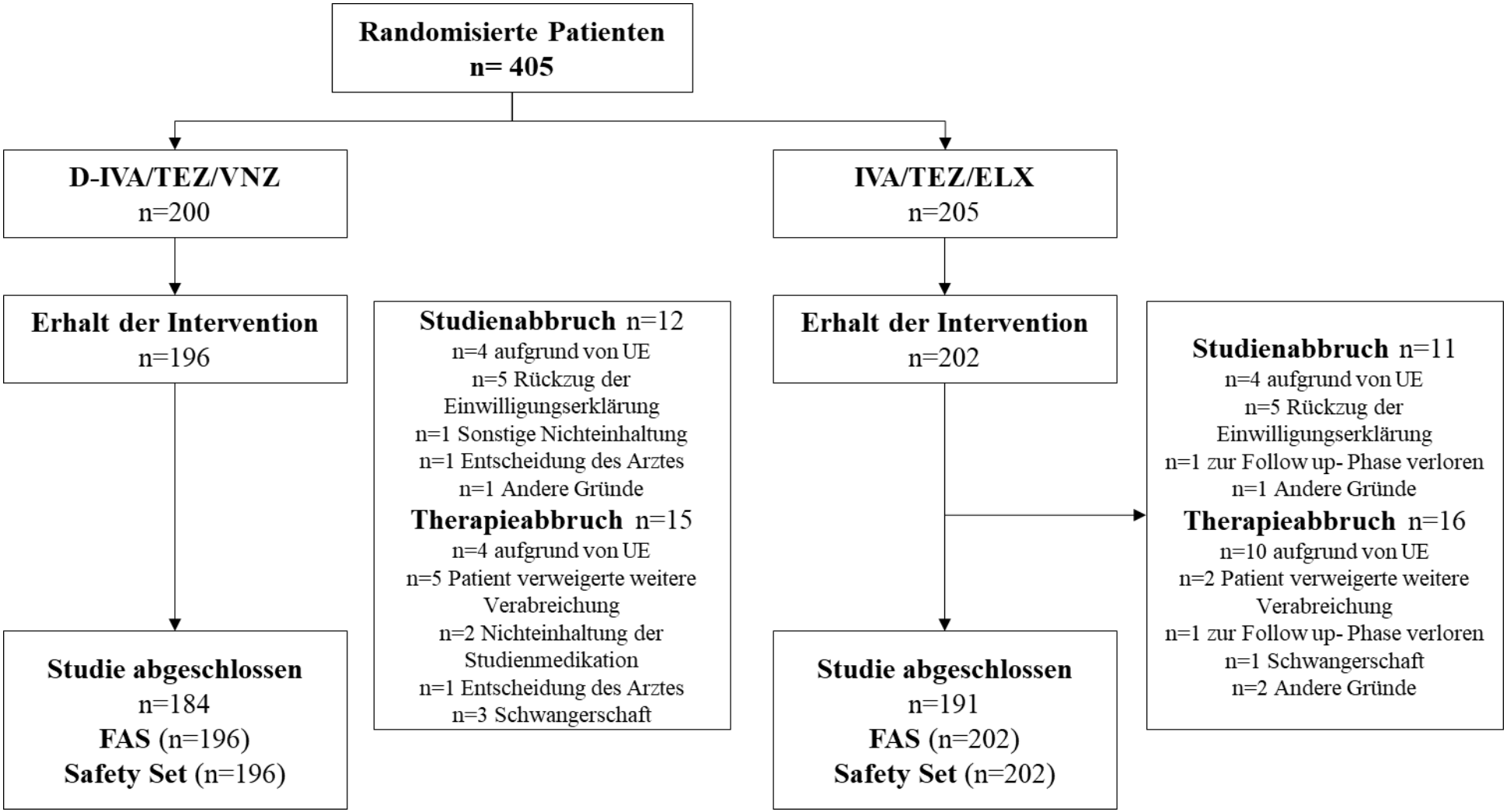


Abbildung 4-143: Flow-Chart der Studie VX20-121-102

Tabelle 4-286 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX20-121-103

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Zielsetzung:** Untersuchung der Wirksamkeit von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (D-IVA/TEZ/VNZ) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF). Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation (F/F) oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine Gating-Mutation (F/G) oder Restfunktionsmutation (F/RF) aufweisen oder mindestens auf eine andere Dreifachkombination ansprechende (definiert als Ansprechen auf Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor [IVA/TEZ/ELX]) CFTR-Mutation und keine F508del-Mutation (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) aufweisen. **Sekundäre Zielsetzung:** • Bewertung der Sicherheit von D-IVA/TEZ/VNZ • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von D-IVA/TEZ/VNZ
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, IVA/TEZ/ELX-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Protokoll v.1.0 (27. April 2021):** • Ursprüngliche Version; unter v1.0 wurden keine Patientinnen oder Patienten rekrutiert **Protokoll v.2.0 (12. Juli 2021):** • Unter v2.0 wurden keine Patientinnen oder Patienten rekrutiert • Es wurden Ausschlusskriterien hinzugefügt, die besagen, dass die Patientinnen und Patienten vom Screening bis zum Ende der Studienteilnahme nicht an einer Interventionsstudie mit einer nicht-untersuchungsbezogenen Behandlung teilnehmen dürfen. • Aktualisierung der akzeptablen Verhütungsmethoden auf der Grundlage unterstützender nicht-klinischer Daten. **Protokoll v.3.0 (19. August 2021):** • Erweiterung der Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer CFTR-Mutation, die auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten als auf IVA/TEZ/ELX ansprechend identifiziert wurden, und keiner F508del-Mutation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Erhöhung der geplanten Stichprobengröße und der Dauer des Behandlungszeitraums. • Erhöhte Leberfunktionstests, CK-Erhöhungen, Hautausschlag, Katarakte, Hypoglykämie und neuropsychiatrische Ereignisse wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingestuft. • Hämoglobin A1c wurde dem hämatologischen Panel hinzugefügt, um die endokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse zu beurteilen. **Protokoll v.3.1 (26. August 2021):** • Zusatznutzen und Risikoinformationen wurden hinzugefügt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 9. Die Patientin oder der Patient (oder ihr gesetzlich bestellter und bevollmächtigter Vertreter) unterzeichnet und datiert ein Formular zur Einwilligung nach Aufklärung (ICF) und gegebenenfalls ein Formular zur Zustimmung. 10. Sie oder er ist bereit und in der Lage, die geplanten Besuche, den Behandlungsplan, die Studieneinschränkungen, die Labortests, die Verhütungsrichtlinien und andere Studienverfahren einzuhalten. 11. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung 12 Jahre oder älter sind. 12. Bestätigte Diagnose von Mukoviszidose, wie vom Prüfarzt festgestellt. 13. Die Patientin oder der Patient hat einen der folgenden Genotypen: a. homozygot für F508del; b. heterozygot für F508del und eine Gating-Mutation (F/G); c. heterozygot für F508del und eine Restfunktionsmutation (F/RF); d. mindestens eine andere CFTR-Mutation, die als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX identifiziert wurde, und keine F508del-Mutation. Liegt das Ergebnis des Screening-CFTR-Genotyps nicht vor der Randomisierung vor, kann ein früherer Laborbericht über den CFTR-Genotyp zur Feststellung der Teilnahmeberechtigung herangezogen werden. Patientinnen und Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und deren Screening-Genotyp die Studientauglichkeit nicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bestätigt, müssen aus der Studie ausgeschlossen werden. 14. Bei Patientinnen und Patienten, die derzeit eine CFTR-Modulator-Therapie erhalten, muss der FEV_1-Wert ≥40% und ≤90% des für Alter, Geschlecht und Größe vorhergesagten Mittelwerts (Gleichungen der Global Lung Function Initiative [GLI]) beim Screening-Besuch betragen. Alle Patientinnen und Patienten, die derzeit keine CFTR-Modulator-Therapie erhalten, müssen einen FEV_1-Wert von ≥40% und ≤80% des vorhergesagten Mittelwerts aufweisen. Die Spirometrie-Messungen müssen den Kriterien der Amerikanische Thoraxgesellschaft/ Europäische Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (American Thoracic Society/European Respiratory Society) für Akzeptanz und Wiederholbarkeit entsprechen. 15. Stabile Mukoviszidose nach Einschätzung des Prüfarztes. 16. Bereitschaft, eine stabile Mukoviszidose-Behandlung bis zum Abschluss der Studienteilnahme beizubehalten. **Ausschlusskriterien:** 11. Jegliche Komorbidität in der Vorgeschichte, die nach Meinung des Prüfers die Ergebnisse der Studie verfälschen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des/der Studienmedikamente(s) an den Patientinnen und Patienten darstellen könnte. Dies schließt Folgendes ein, ist aber nicht darauf beschränkt: a. Leberzirrhose mit portaler Hypertension, mäßige Leberschädigung (Child Pugh Score 7 bis 9) oder schwere Leberschädigung (Child Pugh Score 10 bis 15). b. Transplantation eines festen Organs oder hämatologische Transplantation. c. Alkohol- oder Drogenmissbrauch im letzten Jahr, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Cannabis, Kokain und Opiate, nach Ermessen des Prüfarztes. d. Krebs, außer Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom und Zervixkarzinom in situ im Stadium 0 (alle 3 mit keinem Rezidiv in den letzten 5 Jahren). 12. Unverträglichkeit des Studienmedikaments in der Vorgeschichte, die nach Ansicht des Prüfarztes ein zusätzliches Risiko für die Patientin oder den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten darstellen würde (z. B. Patientinnen und Patienten mit einer Vorgeschichte von Leberfunktionstest-Erhöhungen, die eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung erfordern, Allergie oder Überempfindlichkeit gegen das Studienmedikament). 13. Einer der folgenden anormalen Laborwerte beim Screening: a. Hämoglobin <10 g/dl b. Gesamtbilirubin ≥2 × obere Grenze der Norm (ULN) c. Aspartat-Transaminase (AST), Alanin-Transaminase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) oder alkalische Phosphatase (ALP) ≥3 × ULN d. abnorme Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤50 ml/min/1,73 m^2 (berechnet nach der Modification of Diet in Renal Disease Study Equation) für Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre und ≤45 ml/min/1,73 m^2 (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren (einschließlich). 14. Eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, PEx oder eine Änderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) für eine sinopulmonale Erkrankung innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase (Tag -28). 15. Lungeninfektion mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstatus einhergehen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa* und *Mycobacterium abscessus*). Bei Patientinnen und Patienten, bei denen in der Vergangenheit eine positive Kultur angelegt wurde, wendet der Prüfer die folgenden Kriterien an, um festzustellen, ob die Patientin oder der Patient frei von Infektionen mit solchen Organismen ist: a. Die Patientin oder der Patient hat innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einverständniserklärung keine positive Atemwegskultur für diese Organismen gehabt. b. Bei der Patientin oder dem Patienten wurden innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Datum der Einwilligung nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufklärung mindestens zwei Atemwegskulturen mit negativem Befund durchgeführt, wobei zwischen der ersten und der letzten Kultur ein Abstand von mindestens 3 Monaten liegen muss und die letzte Kultur innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Datum der Einwilligung nach Aufklärung durchgeführt wurde. 16. Eine akute Erkrankung, die nicht mit Mukoviszidose zusammenhängt (z. B. Gastroenteritis), innerhalb von 14 Tagen vor der ersten IVA/TEZ/ELX Dosis in der Run-in-Phase (Tag -28). 17. Laufende oder frühere Teilnahme an einer Studie mit einer anderen Prüfbehandlung als einem CFTR-Modulator von Vertex innerhalb von 28 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor dem Screening oder Teilnahme an einer Interventionsstudie mit einer nicht-prüfungsrelevanten Behandlung vom Screening bis zum Ende der Studienteilnahme. Die Dauer der verstrichenen Zeit kann länger sein, wenn dies durch lokale Vorschriften vorgeschrieben ist. 18. Einnahme verbotener Arzneimittel innerhalb des angegebenen Zeitfensters vor der ersten Dosis IVA/TEZ/ELX in der Run-in-Phase (Tag -28). 19. Schwangere oder stillende Frauen. Weibliche Patientinnen müssen beim Screening (Serumtest) und in der Run-in-Phase/Tag -28 (Urintest) einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen. 20. Die Patientin oder der Patient oder ein naher Verwandter der Patientin oder des Patienten ist Prüfer/in oder ein Unterprüfer/in, Forschungsassistent/in, Apotheker/in, Studienkoordinator/in oder anderes Personal, das direkt mit der Durchführung der Studie an diesem Standort befasst ist. Ein Erwachsener (im Alter von 18 Jahren oder älter), der mit einem Mitarbeiter der Studie verwandt ist, kann jedoch an der Studie teilnehmen, vorausgesetzt, dass – a. der Erwachsene unabhängig von dem Mitarbeiter der Studie lebt und nicht bei ihm wohnt, und b. der Erwachsene an der Studie an einem anderen Standort als demjenigen teilnimmt, an dem das Familienmitglied beschäftigt ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 159 Zentren in den Vereinigten Staaten, Europa, Israel, Australien und Neuseeland.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**D-IVA/TEZ/VNZ:** zwei Tabletten der Fixkombination Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit je 125 mg/50 mg/10 mg, oral qd (morgens) + entsprechende Placebotabletten. **IVA/TEZ/ELX:** zwei Tabletten der Fixkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit je 75 mg/50 mg/100 mg, oral qd (morgens) + zuzüglich eine Tablette Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** • Absolute Veränderung des prozentual vorhergesagten forcierten exspiratorischen Volumens in 1 Sekunde gegenüber der Baseline (FEV_1%) bis Woche 24. **Wichtige sekundäre Endpunkte:** - Absolute Veränderung des Schweißchlorids gegenüber der Baseline bis Woche 24. - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L bis Woche 24 (gepoolt mit Daten aus Studie VX20-121-102). - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L bis Woche 24 (gepoolt mit Daten aus Studie aus Studie VX20-121-102). **Andere sekundäre Endpunkte:** • Anzahl der pulmonalen Exazerbationen (PEx) bis Woche 52. • Absolute Veränderung gegenüber der Baseline im Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised (CFQ-R) Respiratorische Domäne (RD) bis Woche 24. • Absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber der Baseline bis Woche 52. • Absolute Veränderung der Schweißchlorid-konzentration gegenüber der Baseline bis Woche 52. • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L bis Woche 24.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L bis Woche 24. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen (UEs), klinischen Laborwerte, EKGs, Vitalparameter und Pulsoxymetrie **Andere Endpunkte:** • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L bis Woche 52. • Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L bis Woche 52. • Absolute Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) in Woche 52 gegenüber der Baseline. • Absolute Veränderung des BMI-z-Scores gegenüber der Baseline in Woche 52. • Absolute Veränderung des Gewichts gegenüber der Baseline in Woche 52. • Absolute Veränderung des CFQ-R RD-Scores gegenüber der Baseline bis Woche 52. • PK-Parameter von VX-121, TEZ und D-IVA.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend. Es gab keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde bzgl. des primären Endpunkts (absolute Veränderung des prozentual vorhergesagten forcierten exspiratorischen Volumens in 1 Sekunde gegenüber der Baseline (FEV_1%) bis Woche 24) bestimmt. Unter der Annahme einer gruppeninternen Standard-abweichung (SD) von 8 und einer Drop-out-Rate von 10% in Woche 24 sowie eines Behandlungsunterschieds von 0 zwischen D-IVA/TEZ/VNZ und IVA/TEZ/ELX wird pro Behandlungsarm eine Anzahl von 275 Patientinnen und Patienten benötigt d. h. insgesamt 550 Patientinnen und Patienten, die die Behandlung komplett abschließen, um für die Testung der FEV_1% Hypothese eine Power von ungefähr 95% zu haben. Dieser Berechnung liegt ein einseitiger t-Test mit zwei Stichproben und ein Signifikanzniveau von 0,025 zugrunde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht geplant.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Von Vertex oder einem qualifizierten externen Anbieter computergenerierte Randomisierungscodes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach: • Baseline FEV_1% (Tag -14 während der Run-in-Phase; <70% vs. ≥70%) • Alter bei Screening (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre) • Schweißchlorid (Tag -14 während der Run-in-Phase; <30 mmol/L vs. ≥30 mmol/L) • Vorherige Verwendung eines CFTR-Modulators (ja oder nein) • Genotyp-Gruppe (F/F, F/G, F/RF und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels eines interaktiven Webdialogsystems (Interactive Web Response System; IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patientinnen und Patienten wurden in den Studienzentren aufgenommen. Ein Interactive Web Response System (IWRS) wurde verwendet, um die Patientinnen und Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. Die Randomisierungscodes wurden von Vertex oder einem qualifizierten externen Anbieter erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Patientinnen und Patienten (und ihre Eltern/Betreuer/Begleitpersonen), das Studienpersonal (inklusive Prüfarzt, Monitor und das Studienteam) und Mitarbeiter des Vertex-Studienteams waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen wurden oral als äußerlich vergleichbare Filmtabletten verabreicht. In beiden Studienarmen wurde zudem die gleiche Anzahl an Filmtabletten pro Tag verabreicht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Generelle Erwägungen**: **Kontinuierliche Variablen** werden mit den folgenden deskriptiven Statistiken zusammengefasst: Anzahl der Patientinnen und Patienten (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Minimalwert (Min) und Maximalwert (Max). **Kategoriale Variablen** werden unter Verwendung von absoluten und relativen Häufigkeiten zusammengefasst. **Baseline** ist, sofern nicht anders angegeben, definiert als die letzte nicht fehlende Messung (planmäßig oder außerplanmäßig), die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments im Behandlungszeitraum (d. h. an Tag 1) durchgeführt wurde. Für die Schweißchloridkonzentration wird die Baseline als Durchschnitt der Werte von Tag -14 und Tag 1 definiert. Wenn entweder der Wert von Tag -14 oder der von Tag 1 fehlt, wird der jeweils andere Wert als Durchschnittswert verwendet. Die **absolute Veränderung** von Baseline wird berechnet als (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert). Die **relative Veränderung** von Baseline wird berechnet und in Prozent ausgedrückt als 100% × (Post-Baseline-Wert – Baseline-Wert) / Baseline-Wert. Die **Behandlungs-Phase/Treatment-emergent (TE)-Phase** umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments im entsprechenden Teil bis 28 Tage nach der letzten Dosis oder dem Datum des Abschlusses der Studienteilnahme im entsprechenden Teil, je nachdem, was zuerst eintritt. **Ungeplante Visiten:** Messungen zu außerplanmäßigen Visiten werden wie folgt in die Analyse einbezogen: o In geplanten Visitenfenstern gemäß den festgelegten Regeln für Visitenfenster; o Bei der Ableitung der Baseline und der letzten Messung in Behandlung; o Bei der Ableitung von Maximal- und Minimalwerten während der TE-Periode sowie von Maximal- und Minimalveränderungen gegenüber dem Baseline-Wert während der TE-Periode bei Sicherheitsanalysen; o Bei der Auflistung der Daten der einzelnen Patientinnen und Patienten, sofern zutreffend. **Unvollständige/fehlende Daten** werden nicht imputiert, sofern nicht anders angegeben. **Ausreißer:** Es werden keine formalen statistischen Analysen durchgeführt, um das Vorhandensein von statistischen Ausreißern zu erkennen oder zu beheben, sofern nicht anders angegeben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analysepopulationen: Das **All Subjects Set** umfasst alle Patientinnen und Patienten, die randomisiert wurden oder mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für Patientenlistings und die Tabellen zur Disposition verwendet. Das **Safety Set (Run-in-Phase)** umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studien-medikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird nur für die Auflistung der Daten einzelner Patientinnen und Patienten verwendet, sofern nicht anders angegeben. Das **Safety Set (Behandlungsphase-Phase)** umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Sicherheit/Verträglichkeit verwendet. Das **Full Analysis Set** umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die die vorgesehene(n) CFTR-Mutation(en) tragen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments während des Behandlungszeitraums erhalten haben. Diese Analysepopulation wird für die Auswertung der Demografie, der Baseline-Charakteristika, und für die Analyse der Wirksamkeits- und Pharmako-dynamik Endpunkte verwendet. **Analysemethoden:** Die Analyse der absoluten Veränderung von Baseline bis Woche 24/52 erfolgt mittels eines MMRM. Das MMRM enthält die Visite als festen Effekt, sowie den jeweiligen Baseline-Wert des untersuchten Endpunkts und den Genotyp als Kovariablen. Kategoriale Variablen werden deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren *a priori* Subgruppenanalysen für folgende Faktoren geplant: • Baseline FEV_1% (Tag -14 während der Run-in-Phase; <70% vs. ≥70%) • Alter bei Screening (<18 Jahre vs. ≥18 Jahre) • Schweißchlorid (Tag -14 während der Run-in-Phase; <30 mmol/L vs. ≥30 mmol/L) • Geschlecht (männlich; weiblich) • Region (Nordamerika vs. Rest der Welt inkl Europa,Israel, Australien und Neuseeland) Für den primären Endpunkt wurde als Sensitivitätsanalyse ein MMRM gerechnet, wobei die bereinigten Mittelwerte mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall angegeben werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierung • 285 Patientinnen und Patienten wurden dem Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor-Arm zugeteilt. • 289 Patientinnen und Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zugeteilt. b) Erhalt der Intervention • 284 Patientinnen und Patienten wurden dem Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor-Arm zugeteilt. • 289 Patientinnen und Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zugeteilt. c) Analyse des primären Zielkriteriums • 284 Patientinnen und Patienten wurden dem Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor-Arm zugeteilt. • 289 Patientinnen und Patienten wurden dem Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm zugeteilt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Screening: 28 Tage • Run-in-Phase: 28 Tage • Behandlungsphase: 52 Wochen • Safety-Follow-Up: 28 Tage • Studienbeginn: 27.10.2021 (Unterzeichnung der Einverständniserklärung der ersten geeigneten Patientin oder des ersten geeigneten Patienten) • Studienende: 30.11.2023 (letzte Patientin oder letzter Patient, letzte Visite)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig nach Erreichen der vorgesehenen Behandlungsdauer beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

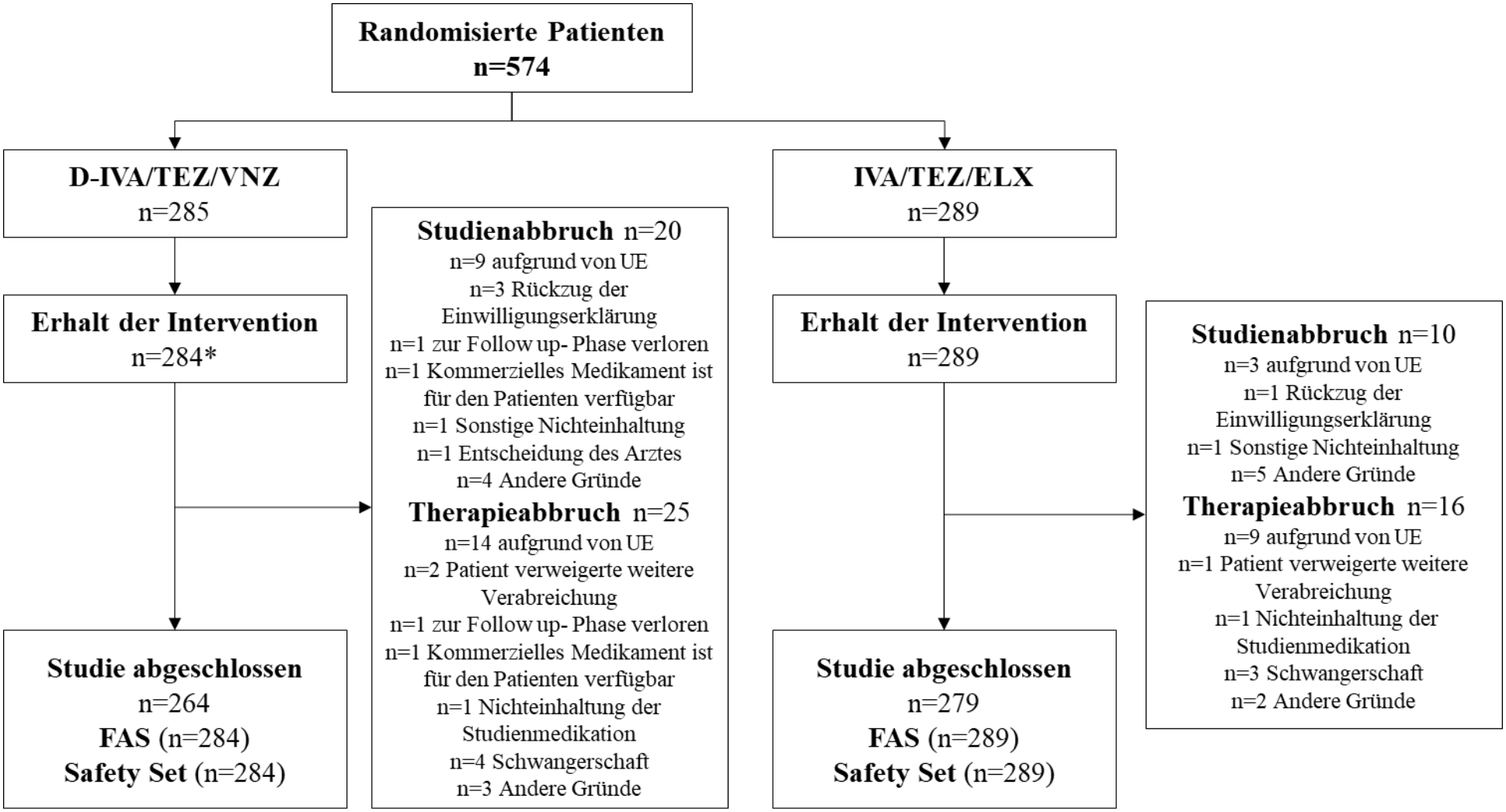


Abbildung 4-144: Flow-Chart der Studie VX20-121-103
*: Ein Patient bzw. eine Patientin wurde zwar randomisiert, aber nicht mit der Prüfintervention therapiert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-287 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-121-102

Studie: VX20-121-102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX20-121-102	A
Zusätzliche Analysen der Studie VX20-121-102	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie VX20-121-102 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, IVA/TEZ/ELX-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie VX20-121-102 ist eine randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Run-In-Phase zufällig und mittels eines computergenerierten Randomisierungscodes. Außerdem erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach dem Alter bei der ersten Visite (<18 versus ≥18 Jahre), dem

prozentual vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumen (FEV_1), das während der Run-in-Periode bestimmt wurde (<70 versus ≥70), der Schweißchloridkonzentration (<30 versus ≥30 mmol/L) und der vorherigen Anwendung eines CFTR-Modulators (ja versus nein). Die Daten aller Patientinnen und Patienten wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass die Analysen der Studie nach dem ITT-Prinzip erfolgten. Die Studienteilnehmenden sowie die involvierten Prüfärztinnen- oder -ärzte und das Personal waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle
- Morbidität: Pulmonale Exazerbationen (PEx)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotika-Behandlung
  - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
- Morbidität: Lungenfunktion
  - Absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber Baseline
- Morbidität: Schweißchloridkonzentration
  - Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L
- Morbidität: Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des BMI z-Score gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline
- Morbidität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung der CFQ-R Atemwegsdomäne gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline
- Lebensqualität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline
- Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)
  - Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline
- Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

- Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten erhoben bzw. in einem Zentrallabor analysiert, welche keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX20-121-102 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Diese Endpunkte wurden von der behandelnden Ärztin oder Arzt erhoben bzw. im Zentrallabor analysiert. Die Ärztin bzw. der Arzt sowie die Mitarbeitenden des Zentrallabors hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, sodass die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau sind diese Endpunkte daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Tabelle 4-288 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-121-103

Studie: VX20-121-103

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX20-121-103	A
Zusätzliche Analysen der Studie VX20-121-103	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie VX20-121-103 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, IVA/TEZ/ELX-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase III.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie VX20-121-103 ist eine randomisierte, doppelt verblindete, kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte nach Abschluss der Run-In-Phase zufällig und mittels eines computergenerierten Randomisierungscodes. Außerdem erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach dem Alter bei der ersten Visite (<18 versus ≥18 Jahre), dem

prozentual vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumen (FEV_1), das während der Run-in-Periode bestimmt wurde (<70 versus ≥70), der Schweißchloridkonzentration (<30 versus ≥30 mmol/L) und der vorherigen Anwendung eines CFTR-Modulators (ja versus nein). In der Studie VX20-121-103 wurde zusätzlich nach dem Genotyp (F/F, F/G, F/RF, und auf IVA/TEZ/ELX ansprechend/non-F) stratifiziert. Die Daten aller Patientinnen und Patienten wurden unabhängig vom Studienverlauf ausgewertet, sodass die Analysen der Studie nach dem ITT-Prinzip erfolgten. Die Studienteilnehmenden sowie die involvierten Prüfärztinnen und -ärzte und das Personal waren bezüglich der Studienmedikation bzw. der Randomisierung verblindet. Ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studien als niedrig eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle
- Morbidität: Pulmonale Exazerbationen (PEx)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation ohne Hospitalisierung
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ohne i.v. Antibiotika-Behandlung
  - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
- Morbidität: Lungenfunktion
  - Absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber Baseline
- Morbidität: Schweißchloridkonzentration
  - Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L
- Morbidität: Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des BMI z-Score gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline
- Morbidität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung der CFQ-R Atemwegsdomäne gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline
- Lebensqualität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline
- Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)
  - Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline
- Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)
- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten

- Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden von den behandelnden Ärztinnen oder Ärzten erhoben bzw. in einem Zentrallabor analysiert, welche keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX20-121-103 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Diese Endpunkte wurden von der behandelnden Ärztin oder Arzt erhoben bzw. im Zentrallabor analysiert. Die Ärztin bzw. der Arzt sowie die Mitarbeitenden des Zentrallabors hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, sodass die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau sind diese Endpunkte daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Tabelle 4-289 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX20-121-104

Studie: VX20-121-104

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll zur Studie VX20-121-104	A
Zusatzanalyse zur Studie VX20-121-104 (Teil A)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie VX20-121-104 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX20-121-104 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX20-121-104 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX20-121-104 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX20-121-104 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie VX20-121-104 um eine nicht kontrollierte Verlängerungsstudie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle
- Morbidität: Pulmonale Exazerbationen (PEx)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
- Morbidität: Lungenfunktion
  - Absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber Baseline
- Morbidität: Schweißchloridkonzentration
  - Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L
- Morbidität: Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline
- Morbidität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung der CFQ-R Atemwegsdomäne gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline
- Lebensqualität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline
- Lebensqualität: Punktzahl des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)
  - Absolute Veränderung der Punktzahl des TSQM gegenüber Baseline
- Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX-20-121-104 handelt es sich um eine offene, einarmige und nicht kontrollierte Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

Tabelle 4-290 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX21-121-105

Studie: VX21-121-105

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX21-121-105	A
Zusätzliche Analysen der Studie VX21-121-105	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie VX21-121-105 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX21-121-105 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX21-121-105 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX21-121-105 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX21-121-105 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie VX21-121-105 um eine nicht kontrollierte Studie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle
- Morbidität: Pulmonale Exazerbationen (PEx)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl an Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
  - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Zeit bis zur ersten i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
- Morbidität: Lungenfunktion
  - Absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline
- Morbidität: Schweißchloridkonzentration
  - Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L
- Morbidität: Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung der Körpergröße gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores gegenüber Baseline
- Morbidität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung der CFQ-R Atemwegsdomäne gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline
- Lebensqualität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline
- Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX21-121-105 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

Tabelle 4-291 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX22-121-106

Studie: VX22-121-106

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll der Studie VX22-121-106	A
Zusatzanalyse zur Studie VX22-121-106 (Teil A, Kohorte 1)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
Bei der Studie VX22-121-106 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX22-121-106 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX22-121-106 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX22-121-106 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX22-121-106 handelt es sich um einarmige, nicht kontrollierte Verlängerungsstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei der Studie VX22-121-106 um eine nicht kontrollierte Verlängerungsstudie handelt, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene im Sinne der Fragestellung der Nutzenbewertung prinzipiell als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt:

- Mortalität: Anzahl der Todesfälle
- Morbidität: Pulmonale Exazerbationen (PEx)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit intravenösen (i. v.) Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und/oder mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
- Morbidität: Lungenfunktion
  - Absolute Veränderung des FEV_1% gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline
- Morbidität: Schweißchloridkonzentration
  - Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <60 mmol/L
  - Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Schweißchloridkonzentration <30 mmol/L
- Morbidität: Wachstumsparameter
  - Absolute Veränderung des BMI gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des BMI z-Scores gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung der Körpergröße gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergröße z-Scores gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung des Körpergewichts z-Scores gegenüber Baseline
- Morbidität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung der CFQ-R Atemwegsdomäne gegenüber Baseline
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur Symptomatik des CFQ-R gegenüber Baseline
- Lebensqualität: Punktzahl des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens (CFQ-R)
  - Absolute Veränderung aller Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R gegenüber Baseline
- Sicherheit/Verträglichkeit: Gesamtrate der UE, die während der Behandlung auftraten:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit SUE
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE nach individuellen Schweregraden (Grad 1 bis Grad 5 nach den CTCAE)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schweren UE (Grad ≥3 nach den CTCAE)
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten
- Sicherheit/Verträglichkeit: UE nach SOC und PT:
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen UE nach SOC und PT
  - Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen SUE nach SOC und PT

- Anzahl der Patientinnen und Patienten mit häufigen schweren UE (Grad ≥3) nach SOC und PT

- **Verblindung der Endpunkterheber**

  ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

  Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

  Bei der Studie VX-22-121-106 handelt es sich um eine offene, einarmige und nicht kontrollierte Studie.

- **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

  ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

  Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

  ☒ **ja** ☐ **nein**

  Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

9. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: