

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor (Kalydeco®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 4 D

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	58
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‘Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen – RCT	70
4.3.1.3.2 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht- respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT	75
4.3.1.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen – RCT.....	79

4.3.1.3.4	Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen – RCT.....	85
4.3.1.3.5	Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen – RCT.....	90
4.3.1.3.6	Morbidität: Veränderung des <i>Body Mass Index</i> (absolut) über 24 Wochen – RCT.....	97
4.3.1.3.7	Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT	101
4.3.1.3.8	Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT.....	104
4.3.1.3.9	Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT	107
4.3.1.3.10	Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT.....	111
4.3.1.3.11	Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT.....	115
4.3.1.3.12	Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen (supportiver Endpunkt) – RCT	118
4.3.1.3.13	Mortalität über 24 Wochen– RCT.....	122
4.3.1.3.14	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen– RCT.....	124
4.3.1.3.15	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen– RCT	126
4.3.1.3.16	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten – RCT	129
4.3.1.3.17	Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen– RCT.....	131
4.3.1.3.18	Subgruppenanalysen – RCT.....	135
4.3.1.3.19	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	141
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	145
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	145
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	145
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	145
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	146
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	146
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	148
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	149
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	149
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	150
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	150
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	151

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	152
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	152
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	153
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	153
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	154
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	155
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	155
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	155
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	166
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	166
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	166
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	166
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	167
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	167
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	171
4.7	Referenzliste.....	172
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		176
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		182
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		184
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		187
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		195
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		217

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	18
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt	21
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	30
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	34
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ sowie Responderanalyse	71
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	73
Tabelle 4-17: Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“	75
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	77
Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“	80
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	82
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	84
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“	86
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	88
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen“	91
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen – absolute FEV ₁ %-Änderungen als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	93
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen – relative FEV ₁ %-Änderungen als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	95
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des <i>Body Mass Index</i> (absolut) über 24 Wochen“	97
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des <i>Body Mass Index</i> (absolut) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des <i>Body Mass Index</i> [kg/m ²] (absolut) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	99
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	101

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	102
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“.....	104
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	105
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	106
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“.....	107
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	108
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	109
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“.....	111
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	112
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidity: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	113
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Morbidity: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“.....	115
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidity: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	116
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“	118
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	120
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Mortalität über 24 Wochen“	122
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Mortalität über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	123
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“	124
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	125
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“	126
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	127
Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten“	129
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	130
Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ($\geq 15\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen“	131

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ($\geq 15\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ($\geq 15\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	132
Tabelle 4-71: Liste der Preferred Terms der häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	133
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	137
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS.....	138
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS	140
Tabelle 4-75: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt	142
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	146
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	147
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	147
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	148
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	150
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	150
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	151
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-85: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt	157
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	166
Tabelle 4-87: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-110.....	196
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-110	218

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 2: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre.....	169
Abbildung 3: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV ₁ %	170
Abbildung 4 (Anhang): Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX11-770-110.....	216

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CF	Zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung (<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FASS	<i>Full Analysis Subset</i> (Patienten des FAS \geq 18 Jahre)
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i.v.	intravenös
ITT	<i>Intention to treat</i>
IVA	Ivacaftor
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS Mean	<i>Least Squares Mean</i>
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz (engl. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
n.d.	nicht definiert

OR	<i>Odds Ratio</i>
PLA	Placebo
PMM	<i>Pattern Mixture Analysis</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	<i>United Kingdom</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

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- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Bei Ivacaftor (Kalydeco®) zur Behandlung der zystischen Fibrose (*cystic fibrosis*, CF) handelt es sich um ein Orphan Drug, entsprechend der EU Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (1, 2). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Daher müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V für Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro innerhalb von 12 Kalendermonaten nicht überschreiten, keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen.

Im Sinne einer weitgehenden Transparenz und hinausgehend über die genannten gesetzlichen Anforderungen stellt die Firma Vertex jedoch die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen auf der Basis der Zulassungsstudie im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Ivacaftor auf den Vergleich des zu bewertenden neuen Arzneimittels mit *Best Supportive Care* als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (Kalydeco®) bei der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) gegenüber *Best Supportive Care* anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit nachzuweisen. Die Fragestellung beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikationserweiterung von Ivacaftor bei erwachsenen Patienten mit CF und einer nachgewiesenen R117H-Mutation im CFTR-Gen. Der Nachweis wird auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) geführt.

Patientenpopulationen

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor entspricht der in der Zulassung definierten:

- Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor in einer Dosis von zweimal täglich 150 mg (q12h). Das Präparat wird als Filmtablette unzerkaut eingenommen.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF ermöglichten. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als *Best Supportive Care*, welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben. Daher ist *Best Supportive Care* die Vergleichstherapie.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen randomisierten Studie erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (absolut) über 24 Wochen
- Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen
- Surrogatparameter: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen
- Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten
- Anzahl Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen

Studientypen

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen.

Datenquellen

Die Literatur- und Registerrecherche sowie die Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) lieferten eine Studie, die relevant für die vorliegende Fragestellung ist. Die Studie VX11-770-110 ist eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), deren Ergebnisse in diesem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens dargestellt werden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Suche nach RCT angewandt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit zystischer Fibrose mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen	1	(ausschließlich) Patienten mit zystischer Fibrose ohne R117H-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit zystischer Fibrose mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen, die noch nicht 18 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<i>Best Supportive Care</i> (BSC) bei zystischer Fibrose	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Mortalität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen	7	Studie noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer RCT von hoher Qualität herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Der CFQ-R, der zur Erhebung der Lebensqualität verwendet wurde, ist im vorliegenden Indikationsgebiet der CF ein validiertes und allgemein anerkanntes Messinstrument.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht ausschließlich auf den Ergebnissen einer randomisierten kontrollierten Studie und entspricht somit dem höchstmöglichen Evidenzgrad bei Vorhandensein einer Einzelstudie.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Durch den anerkannten Status als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drug*) gilt der Zusatznutzen gemäß Verfahrensordnung des G-BA (3) bereits durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im Folgenden zunächst jeweils auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, bevor durch die Gesamtschau dieser Einschätzung auf Endpunktebene das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt bestimmt wird.

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

	Effektschätzer Hedges'g bzw. RR bzw. HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne 'Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen		
Kontinuierliche Veränderung	adj. mittl. Änd.: 12,64 [5,02;20,25], p=0,002 Hedges' g: 0,93 [0,36;1,51], p=0,002	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen	RR: 1,52 [0,84;2,74], p=0,168	kein Beleg für Zusatznutzen

<p>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen</p> <p style="text-align: right;">Körperliches Wohlbefinden</p> <p style="text-align: right;">Rollenfunktion</p> <p style="text-align: right;">Vitalität</p> <p style="text-align: right;">Gefühlslage</p> <p style="text-align: right;">Soziale Einschränkungen</p> <p style="text-align: right;">Körperbild</p> <p style="text-align: right;">Essstörungen</p> <p style="text-align: right;">Therapiebelastung</p> <p style="text-align: right;">Subjektive Gesundheitseinschätzung</p> <p style="text-align: right;">Gewichtsprobleme</p> <p style="text-align: right;">Gastrointestinale Symptome</p>	<p>adj. mittl. Änd.: 11,63 [3,40;19,86], p=0,007 Hedges' g: 0,80 [0,23;1,37], p=0,006</p> <p>adj. mittl. Änd.: 4,84 [-1,77;11,46], p=0,147 Hedges' g: 0,43 [-0,13;0,98], p=0,132</p> <p>adj. mittl. Änd.: 13,05 [4,26;21,84], p=0,005 Hedges' g: 0,85 [0,28;1,42], p=0,004</p> <p>adj. mittl. Änd.: 6,07 [1,87;10,26], p=0,006 Hedges' g: 0,83 [0,26;1,40], p=0,004</p> <p>adj. mittl. Änd.: 6,63 [0,52;12,73], p=0,034 Hedges' g: 0,62 [0,06;1,18], p=0,031</p> <p>adj. mittl. Änd.: 3,36 [-0,97;7,68], p=0,125 Hedges' g: 0,44 [-0,11;0,99], p=0,119</p> <p>adj. mittl. Änd.: 5,23 [0,96;9,50], p=0,018 Hedges' g: 0,69 [0,13;1,26], p=0,016</p> <p>adj. mittl. Änd.: -2,99 [-9,36;3,39], p=0,350 Hedges' g: -0,27 [-0,82;0,28], p=0,332</p> <p>adj. mittl. Änd.: 6,60 [-2,03;15,24], p=0,131 Hedges' g: 0,44 [-0,11;0,995], p=0,117</p> <p>adj. mittl. Änd.: 2,58 [-4,64;9,79], p=0,476 Hedges' g: 0,20 [-0,35;0,75], p=0,470</p> <p>adj. mittl. Änd.: 1,18 [-3,88;6,24], p=0,641 Hedges' g: 0,13 [-0,41;0,68], p=0,634</p>	<p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p>
<p>Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen</p>	<p>adj. mittl. Änd.: 4,96 [1,15;8,78], p=0,012</p>	<p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen</p>	<p>adj. mittl. Änd.: 9,13 [2,46;15,80], p=0,008</p>	<p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p>

Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen		
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 3,5% vs. ≥ 3,5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 3,52 [1,33;9,32], p=0,011	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 7,5% vs. ≥ 7,5%	RR: 8,67 [1,17;64,26], p=0,035	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 5,42 [0,68;43,10], p=0,110	kein Beleg für Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 3,5% vs. ≥ 3,5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 7,5% vs. ≥ 7,5%	RR: 3,97 [1,26;12,54], p=0,019	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 10,83 [1,50;78,41], p=0,018	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 0,31 [-1,90;2,51], p=0,785 Hedges' g: 0,08 [-0,47;0,62], p=0,784	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,92 [0,51;1,64], p=0,769	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 0,81 [0,35-1,86], p=0,614	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR nicht modellierbar (zu wenige Ereignisse)	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR nicht modellierbar (zu wenige Ereignisse)	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Median=0 (IVA) vs. Median=5 (PLA), p=0,745	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: -21,87 [-26,46;-17,28], p<0,0001 Hedges' g: -2,73 [-3,51;-1,96], <0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität über 24 Wochen	keine Ereignisse	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	RR: 0,96 [0,86;1,07], p=0,449	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	RR: 0,36 [0,08;1,62], p=0,184	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten	keine Ereignisse	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,91 [0,63;1,32], p=0,624	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 1,24 [0,79;1,95], p=0,357	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,98 [0,48;1,98], p=0,944	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,68 [0,26;1,79], p=0,431	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 0,62 [0,21;1,85], p=0,391	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden

Im Folgenden werden die Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten, die einen Zusatznutzen belegen, bezüglich der in obiger Tabelle gegebenen Einschätzung über das Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens kommentiert.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R sind statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC (mittlere Differenz knapp 13 Punkte). Die klinische Relevanz dieses Effektes wird durch ein ebenfalls statistisch signifikantes Hedges' g belegt, dessen 95%-Konfidenzintervall die Grenze von 0,2 deutlich überschreitet. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor. Eine zusätzlich angestellte Responderanalyse zeigt einen ebenfalls deutlichen Trend in Richtung zu einer höheren Responderrate unter Ivacaftor (Responderrate 20 Prozentpunkte höher als unter BSC), jedoch erreicht dieser Effekt keine statistische Signifikanz. Da die Trends beider Analysen gleichgerichtet sind und auch die klinische Relevanz unabhängig durch Hedges' g belegt werden konnte, stellt die fehlende Signifikanz bei den Responderanalysen angesichts des sehr kleinen Stichprobenumfanges keine Einschränkung in der klinischen Gesamtbewertung dar.

Da diese Domäne die Patienteneinschätzung der Lungenfunktion als einem Leitsymptom der CF-Erkrankung widerspiegelt, kommt diesem Ergebnis höchste Relevanz zu. Es zeigt unmittelbar an, wie der Patient (im Mittel) über 24 Wochen die Verbesserung der Lungenfunktion (siehe dazu weitere Endpunkte) subjektiv erlebt und einschätzt. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in fünf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“ und „Essstörungen“ des CFQ-R sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Die klinische Relevanz dieses Effektes wird durch ein ebenfalls statistisch signifikantes Hedges' g belegt, dessen 95%-Konfidenzintervall für drei dieser Domänen („körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“) zudem jeweils die Grenze von 0,2 überschreitet. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in wesentlichen Bereichen des Lebens von CF-Patienten, in denen sie durch ihre Erkrankung Einschränkungen erfahren.

Es ist hervorzuheben, dass dieses Ergebnis zeigt, wie durch die Therapie mit Ivacaftor sehr unterschiedliche, wesentliche Dimensionen positiv beeinflusst werden. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die (absoluten) Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 5 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant.

Wenn man diesen Behandlungseffekt von Ivacaftor versus Placebo in einem Zugewinn an Atemvolumen ausdrücken möchte, so entspricht der Effekt von 5 % des Normwertes der FEV₁ (absolute Differenz) einem Zuwachs von ca. 200 ml. Diese Angabe beruht auf der Annahme eines mittleren Normwertes des FEV₁ von 4 Liter, was bei einem mittleren Alter der Studienpatienten von knapp 40 Jahren ein realistischer Wert ist (4). Die Angabe des mittleren absoluten forcierten Einsekundenvolumens kann dem CSR leider nicht entnommen werden, weshalb mit dieser Abschätzung gearbeitet wird. Gemäß Richtlinie der *American Thoracic Society* und der *European Respiratory Society* bezüglich der Endpunkte für klinische Studien bei der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) liegt die MCID für die FEV₁ bei 100-140 ml (5). Damit liegt der mittlere adjustierte Behandlungseffekt von Ivacaftor (bereinigt um den Placebo-Effekt) deutlich über dieser Relevanzschwelle, womit also eine klinisch relevante Verbesserung unter Ivacaftor vorliegt.

Durch die zusätzlich zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen der FEV₁% wird ebenfalls deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

Die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vor-Nach-Vergleich zeigen weiterhin, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird. Daraus ergibt sich, dass bei längerer Behandlungsdauer der Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor vermutlich weiter ansteigt und damit eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten verbunden sein kann. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 9 % im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Bezüglich

Hedges' g wird ein statistisch signifikanter Vorteil erreicht, und auch die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls liegt oberhalb von 0,2. Dieses Ergebnis wird auch durch die zusätzlich zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen bezüglich der relativen Änderungen des FEV₁% weiter gestützt, und es wird deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt.

Da die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vor-Nach-Vergleich zeigen, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird, ergibt sich unmittelbar, dass bei längerer Behandlungsdauer dieser Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten mit sich bringt. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Hinsichtlich sowohl der absoluten als auch der relativen Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) wurden Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten durchgeführt.

Die Responderrate für die absoluten Veränderungen der FEV₁% über einem Schwellenwert von 7,5 % zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit im Ivacaftor-Arm. Für kleinere Schwellenwerte (sowohl 3,5 % und 5 %) wird diese Signifikanz ebenfalls erreicht; lediglich für einen hohen Schwellenwert von 10 % bei einem relativen Risiko von 5,4 wird keine statistische Signifikanz mehr erreicht.

Die Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt. Für die Schwellenwerte 3,5 %, 5 % und 7,5 % sind die Unterschiede statistisch signifikant. Die relativen Risiken der Responderraten erreichten Werte von knapp 3 (Schwellenwert 3,5 %) bis hin zu knapp 9 (Schwellenwert 7,5 %), was die dramatisch höheren Responderaten unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo illustriert. Mehr als 50 % der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen absoluten Schwellenwert in der Verbesserung des FEV₁ von 5 % und immer noch ein Drittel dieser Patienten verbessern sich um mehr als 7,5 % in des FEV₁ nach Behandlung mit Ivacaftor.

Beim Schwellenwert 10 % ergab die Analyse keine statistische Signifikanz, was angesichts eines relativen Risikos von reichlich 5 (höhere Responderate unter Ivacaftor) an der geringen

Patientenzahl in der Studie liegen dürfte, die insgesamt einen so hohen Schwellenwert überschreiten.

Zur Interpretation der Relevanz dieser im Studienprotokoll der Studie VX11-770-110 a priori definierten Schwellenwerte kann der Wert einer minimalen klinisch bedeutsamen Differenz (MCID) für die COPD als Vergleichsgröße herangezogen werden. Als MCID werden 100 bis 140 ml abgeleitet (5). Wenn man die hier angewandten Schwellenwerte auf die konkreten Charakteristika der Studienpatienten überträgt, ergeben sich:

- 3,5 % FEV₁: → 140 ml
- 5 % FEV₁: → 200 ml
- 7,5 % FEV₁: → 300 ml
- 10 % FEV₁: → 400 ml.

Diese Berechnung beruht auf der Annahme eines mittleren Normwertes des FEV₁ von 4 Liter für die Studienpopulation der erwachsenen Patienten, was bei einem mittleren Alter der Studienpatienten von knapp 40 Jahren ein realistischer Wert ist (4). Die Angabe des mittleren absoluten forcierten Einsekundenvolumens kann dem CSR leider nicht entnommen werden, weshalb mit dieser Abschätzung gearbeitet wird.

Damit beschreibt also der niedrigste gewählte Schwellenwert für die Responderanalyse (3,5 %) einen an der Obergrenze der MCID liegenden Schwellenwert, der Schwellenwert von 5 % überschreitet bereits deutlich die MCID, für 7,5 % beträgt er reichlich das Doppelte der MCID und bei 10 % reichlich das Dreifache der MCID. Da alle gewählten und analysierten Schwellenwerte mithin direkt klinisch relevante Verbesserungen beschreiben, können die Responderanalysen sehr gut und direkt zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Behandlungseffekte von Ivacaftor auf das forcierte Einsekundenvolumen herangezogen werden. Es liegen also statistisch signifikante Verbesserungen in den Responderraten für Ivacaftor bis zum Dreifachen der MCID vor.

Bezüglich der Responderanalysen hinsichtlich der relativen Veränderungen des FEV₁% werden statistisch signifikant höhere Responderraten im Ivacaftor-Arm bis zu einem Schwellenwert von 10% erreicht. Damit liegt auch bei dieser Operationalisierung eine nachgewiesene, klinisch relevante Überlegenheit für Ivacaftor im Vergleich zu BSC vor.

Durch diese Responderanalysen wird deutlich, dass der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt und welches Ausmaß er für die jeweiligen Responder besitzt.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der belegt, dass der ursächliche Therapieansatz von Ivacaftor auch tatsächlich funktioniert. Der Effekt zugunsten von Ivacaftor liegt absolut bei statistisch signifikanten knapp 22 mmol/l. Auch bezüglich Hedges' g wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Ivacaftor belegt, der auch klinisch relevant ist, da die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für Hedges' g deutlich unterhalb von -0,2 liegt.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Da es sich um einen ursächlich mit dem Therapieprinzip assoziierten Surrogatparameter handelt, wird der Effekt als „Hinweis“ und nicht als „Beleg“ eingestuft.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden. Hierbei ist positiv hervorzuheben, dass bei Behandlung mit Ivacaftor also auch keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwerere Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Basis der zuvor aufgeführten Aspekte der Lebensqualität und der Morbidität, hinsichtlich derer bei Behandlung mit Ivacaftor in den genannten Endpunkten beträchtliche Zusatznutzenbelege resultierten, wird der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als **beträchtlich** eingestuft.

Der Zusatznutzen für Ivacaftor gilt aufgrund des Orphan Drug-Status als belegt. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX11-770-110 die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen ausreicht. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Alle der in Studie VX11-770-110 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch weitere Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Studie VX11-770-110 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Beleg für einen beträchtlichen 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.

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 (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (Kalydeco®) bei der Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) gegenüber *Best Supportive Care* anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit nachzuweisen. Die Fragestellung beschränkt sich dabei auf Patienten innerhalb der zugelassenen Indikationserweiterung von Ivacaftor bei erwachsenen Patienten mit CF und einer nachgewiesenen R117H-Mutation im CFTR-Gen. Der Nachweis wird auf Basis von RCT geführt.

Patientenpopulationen

Die Zielpopulation der zu bewertenden Behandlung mit Ivacaftor entspricht der in der Zulassung definierten:

- Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die Gabe von Ivacaftor in einer Dosis von zweimal täglich 150 mg (q12h). Das Präparat wird als Filmtablette unzerkaut eingenommen.

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung ermöglichten. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als *Best Supportive Care*, welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben. Daher ist *Best Supportive Care* die Vergleichstherapie.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die auch in der eingeschlossenen randomisierten Studie erhoben wurden, werden in diesem Nutzendossier dargestellt:

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (absolut) über 24 Wochen
- Exazerbationen:
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen
- Surrogatparameter: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen (zur Erläuterung siehe auch Abschnitt 4.5.4)

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen
- Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten
- Anzahl Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen

Studientypen

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wird anhand der Studien dargestellt, welche die in der folgenden Tabelle definierten Kriterien erfüllten. Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Ivacaftor ist ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden mit einem derzeitigen Jahresumsatz von weniger als 50 Millionen Euro. Daher wird der Zusatznutzen als mit der Zulassung gegeben anerkannt und vom G-BA aufgrund der Zulassung bewertet.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit zystischer Fibrose mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen	1	Patienten mit zystischer Fibrose ohne R117H-Mutation im CFTR-Gen oder Patienten mit zystischer Fibrose mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen, die noch nicht 18 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<i>Best Supportive Care</i> (BSC) bei zystischer Fibrose	3	andere Vergleichstherapien	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität • Mortalität • Lebensqualität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie abgeschlossen	7	Studie noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

Begründung der einzelnen Kriterien:**Patientenpopulation:**

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d.h. der Population der zugelassenen Indikationserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels. Die erweiterte Zulassung von Ivacaftor ist die Behandlung von zystischer Fibrose bei erwachsenen Patienten, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Intervention:

Die Intervention gibt den Zulassungsstatus und den bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels wieder. Demnach soll Ivacaftor 150 mg zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden (q12h) eingenommen werden.

Vergleichstherapie:

Für die Behandlung der zystischen Fibrose standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung neben Ivacaftor als ursächliche Therapie ausschließlich Therapieansätze zur Symptomlinderung zur Verfügung. In den im Rahmen des Dokuments aufgeführten klinischen Studien bestand die Option, diese bestehenden Therapien zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor weiterzuführen. Alle in die Studien eingeschlossenen Patienten erhielten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten und somit *Best Supportive Care* (6). Daher bildet der Studienarm, in dem die Patienten als randomisierte Therapie Placebo erhielten, die klinische Praxis der *Best Supportive Care* ab und eignete sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor.

Für die Ergebnisdarstellungen in diesem Modul 4 wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie benannt (IVA für Ivacaftor und PLA für Placebo). Es wird darauf verzichtet, jedes Mal zu erwähnen, dass beide Therapien jeweils zusätzlich zur vorbestehenden Basistherapie (*Best Supportive Care*, BSC) verabreicht wurden. Daraus ergibt sich, dass immer dann, wenn vom Vergleich Ivacaftor vs. Placebo die Rede ist, der Vergleich bzw. Effekt im Sinne des Zusatznutzens dargestellt ist.

Endpunkte:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten, die die Lebensqualität, Morbidität, Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels im Indikationsgebiet der zystischen Fibrose beschreiben. Eine ausführliche Liste der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 gegeben.

Studientyp:

Es wird ausschließlich nach randomisierten klinischen Studien gesucht, um den höchst möglichen Evidenzgrad zur Beantwortung der Fragestellung heranzuziehen.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Das entspricht auch den Vorgaben der Leitlinie

der EMA zur Durchführung von klinischen Studien zur Zulassung neuer Medikamente bei zystischer Fibrose (7). Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden darüber hinaus als Quellen einbezogen, sofern sie 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).

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 Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche 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 Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) 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 ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. 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 Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 14.10.2014 wurde eine systematische Literaturrecherche für die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Am 05.10.2015 erfolgte ein Update dieser Recherche. Es wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Im Falle von EMBASE und MEDLINE wurde für die Update-Recherche am 05.10.2015 eine zeitliche Einschränkung auf das Update-Intervall vorgenommen. Für das Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde die Recherche am 05.10.2015 komplett durchgeführt, da für diese Datenbank generell keine zeitliche Einschränkung vorgenommen werden kann.

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden jeweils validierte Filter (8, 9) für die Suche nach RCT angewandt. Bei der Suche in Cochrane Central Register of Controlled Trials erfolgte ebenfalls eine an die Methode von Wong adaptierte Einschränkung auf RCT.

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Am 14.10.2014 wurde eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Am 05.10.2015 erfolgte ein Update dieser Recherche.

- ClinicalTrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal der WHO
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- PharmNet.Bund

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (s. Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Erhalt der Volltexte wurden diese erneut von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und im Falle von positiver Einordnung für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Ebenso wurde mit den Treffern aus den Studienregistern verfahren. Diese zusätzlichen Quellen wurden 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 bzw. 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.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgt entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (*Flow-Charts*) beschrieben.

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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. 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.

Charakteristika der Studienpopulationen:

Die Charakteristika der Studienpopulationen (Patientencharakteristika) werden anhand demographischer Angaben sowie krankheitsspezifischer Merkmale bzw. der Krankheitslast, die jeweils zu Studienbeginn (*Baseline*) erhoben wurden, beschrieben. Folgende Charakteristika werden dargestellt:

- Geschlecht
- Alter
- *Body Mass Index* (BMI)
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Genotyp der vorliegenden CFTR-Mutation
- Poly-T Status auf dem R117H-Allel (5T / 7T)
- Anteil des FEV₁ am erwarteten Normalwert (FEV₁%)
- Schweißchloridwert
- Vorliegen einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*

Patientenrelevante Endpunkte:

➤ **Lebensqualität**

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen
sowie
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur degenerative physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen (10, 11). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (12, 13). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (14).

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (14, 15). Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus der Erhebung dieser wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln (16). Der Fragebogen CFQ-R ist ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt (17-21). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als minimale klinisch bedeutsame Differenz (*minimal clinically important difference*, MCID) angegeben (22). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (15, 16, 23, 24).

Der CFQ-R besteht aus insgesamt zwölf Domänen, die im Rahmen der Ergebnisdarstellung in Form von Mittelwertsdifferenzen und Responderanalysen dargestellt werden: neun Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und drei Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).

Operationalisierung: Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die erwachsenen Patienten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Für jede Domäne ist ein Wert zwischen 0 und 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik.

Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt pro Domäne mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurements*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Baseline FEV1% und Baseline CFQ-R Score.

➤ **Morbidität**

• **Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen**

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Standardwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (7). Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung in der Indikation zystische Fibrose (bezogen auf eine andere Mutation im CFTR-Gen) FEV₁% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (25).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV₁% über 24 Wochen. Des Weiteren werden jeweils Responderanalysen für die absoluten und die relativen Veränderungen berichtet. Hierzu werden die Ergebnisse mittels vier verschiedener Schwellenwerte dargestellt (3,5%, 5%, 7,5% und 10%).

Operationalisierung: Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.

Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten

- der die Anwendung seines kurzwirksamen β -Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte.

Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation

durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:

- In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden.
- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.
- Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren 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 Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der *American Thoracic Society* (26). Die Berechnung des standardisierten Normwertes des FEV₁ erfolgte für erwachsene Patienten nach Hankinson (4). Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert (in Prozent) wird als FEV₁% bezeichnet.

Die primäre Analyse erfolgt sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁% mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurements*): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV₁% adjustiert.

- **Veränderung des Body Mass Index (absolut) über 24 Wochen**

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie

demnach sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA (7). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung in der Indikation zystische Fibrose (bezogen auf eine andere Mutation im CFTR-Gen) den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (25).

Operationalisierung: Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde bei Patienten im Alter von ≥ 21 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten < 21 Jahre wurde die Körpergröße zu jedem Studienzeitpunkt jeweils dreimal bestimmt.

Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt (Veränderungsrate) der Änderungen des Körpergewichts bzw. des BMI über den Studienverlauf von 24 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo beruht auf einem adjustierten gemischten linearen Modell mit dem Faktor Behandlung als fester Effekt, dem Intercept und dem Studienzeitpunkt als zufälligen Effekten. Die Adjustierung erfolgt mittels des Baseline FEV₁%, des Alters und der Wechselwirkung "Behandlung×Studienzeitpunkt". Diese Auswertungsmethodik berücksichtigt alle im Verlauf der 24 Wochen vorliegenden BMI-Angaben.

Der *Body Mass Index* wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

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

• **Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen, darunter:**

- Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende oder Verschlechterungen von Beschwerden und Symptomen, die häufig

aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod (27-30). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Durchschnittlich treten bei Patienten mit einem 30%-igen FEV₁% jährlich mehr als 2 pulmonale Exazerbationen auf, während Patienten mit FEV₁% zwischen 50-80% nur etwa eine Exazerbation im Jahr erleiden (diese Angaben wurden bei COPD ermittelt, gelten aber weitgehend analog bei CF) (31). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität verbunden (27). Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien bereits als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier Methoden der pulmonalen Therapie bei CF (32, 33). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung in der Indikation zystische Fibrose (bezogen auf eine andere Mutation im CFTR-Gen) die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (25).

Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mindestens vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums (Auswurf)
 - Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)
 - Verstärkter Husten
 - Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)
 - Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie
 - Fieber > 38°C
 - Anorexie oder Gewichtsverlust
 - Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet
 - Veränderung des Sinusausflusses
 - Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
 - Abnahme der Lungenfunktion um 10%
 - Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung
-
- **Supportiver Endpunkt: Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 24 Wochen**

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d.h., der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, welches zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt(34). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als normal betrachtet werden (35). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung: Zu jedem Studienzeitpunkt erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor, Logan UT). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen 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.

Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, an dem die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte.

Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über den Studienverlauf von 24 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo beruht auf einem adjustierten MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurements*) mit den Faktoren Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung \times Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und zudem adjustiert für Baseline FEV₁%, Alter und Schweißchlorid-Konzentration. Diese Auswertungsmethodik berücksichtigt alle im Verlauf der 24 Wochen vorliegenden Chloridkonzentrations-Messungen im Schweiß.

➤ **Mortalität**

• **Mortalität**

Die Anzahl von eventuell aufgetretenen Todesfällen während der Studienteilnahme wird pro Studienarm dargestellt.

Des Weiteren kommt im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung der Veränderung der Lungenfunktion zusätzlich zu ihrem Beitrag als Parameter für Morbidität auch die Rolle als Surrogat für die Mortalität zu (siehe Abschnitt 4.5.4).

➤ **Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit:**

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen
- Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten
- Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ($\geq 15\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen

Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden im Rahmen der Studiauswertung gemäß MedDRA, Version 15.1, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind allgemein definiert als unerwünschte Ereignisse, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- unmittelbar lebensbedrohliche Situation
- stationäre Krankenhausaufnahme
- 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)
- Tod

Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht zu den SUE gezählt, da sie separat im Endpunkt „Mortalität“ berichtet werden (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).

Als häufige unerwünschte Ereignisse werden diejenigen SOC berichtet, deren Häufigkeit in mindestens einem Studienarm $\geq 15\%$ beträgt.

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im gesamten Studienverlauf über 24 Wochen aufgetreten sind.

Dargestellte Effektschätzer

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das Relative Risiko inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Zudem wird das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der Relativen Risiken statt.

Wenn für kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, auf individueller Ebene validierte Relevanzschwellen bekannt sind, werden diese Endpunkte dichotomisiert und analog mittels Relativer Risiken ausgewertet.

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-Konfidenzintervalle) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche Endpunkte die Ergebnisse anstatt der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (*Effect Size*) dargestellt. Ein Effekt gilt gemäß der IQWiG-Methodik (36) als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels linearer gemischter Modelle oder gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (*Mixed Models for Repeated Measurements*, MMRM) ausgewertet. Welches Verfahren jeweils zur Anwendung kommt, ist in den endpunktspezifischen Operationalisierungen angegeben.

Die Dauer pulmonaler Exazerbationen als kontinuierlicher Endpunkt wird mittels des nichtparametrischen Wilcoxon-Rangsummentests ausgewertet.

Für Endpunkte, die über die Zeit mittels *Time-To-Event* Analysen ausgewertet werden, werden als Effektschätzer Hazard Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet, sofern in allen Studienarmen jeweils mindestens fünf Ereignisse aufgetreten waren.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse 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.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen 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 verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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 Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das vorliegende Nutzendossier basiert auf den Daten einer einzelnen Studie, daher wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Für den primären Studienendpunkt, die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen, wurden zusätzlich zur primären Auswertung mittels MMRM zwei weitere Analysemethoden angewendet, deren Ergebnisse in der vorliegenden Ergebnisdarstellung berichtet werden:

- Kovarianzanalyse (ANCOVA) mittels multipler Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (*dropout reason-based multiple imputation method*):

Für Patienten, die die Studie abbrechen, werden die FEV₁%-Werte mittels multipler Imputation ersetzt, und zwar für Patienten mit den folgenden Abbruchgründen: unerwünschte Ereignisse, *Noncompliance* bei der Studiendurchführung, Tod, Entscheidung des Behandlers oder Gabe von nicht protokollgemäßer Medikation. Für Patienten, die die Studie aus anderen als den oben genannten Gründen abgebrochen haben, werden die fehlenden Werte gemäß dem LOCF-Prinzip (*last observation carried forward*) fortgeschrieben.

- *Pattern mixture analysis* (PMM) für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (*missing pattern*)

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen dienen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse der primären MMRM-Analyse bezüglich des Effekts fehlender Daten.

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da die anderen dargestellten Analysen nur geringfügige Modellvoraussetzungen erfordern und außerdem der Stichprobenumfang gering ist.

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 (z. B. 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- bzw. 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 Meta-Analysen 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 bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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 durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. 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.

Das Kollektiv der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre), das die Zielpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung bildet und dessen Ergebnisse im Folgenden ausschließlich dargestellt werden, ist *per se* eine Subgruppe der a priori geplanten Gesamtstudienpopulation.

Es werden innerhalb der Zielpopulation weitere Subgruppenanalysen für die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 24 Wochen

Für diese beiden genannten Endpunkte werden jeweils die Subgruppen bzgl. des Poly-T Status beschrieben:

- Poly-T Status (5T / 7T)

Für den Morbiditätsendpunkt „absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ werden die folgenden Subgruppen dargestellt:

- Poly-T Status (5T / 7T)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- FEV₁% bei Baseline (< 70% / ≥ 70 bis ≤ 90% / > 90%)
- Region (Nordamerika / EU)
- Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja / nein)

Diese Subgruppenanalysen waren *a priori* im statistischen Analyseplan zumindest für das Gesamtstudienkollektiv (inklusive Patienten < 18 Jahren) festgelegt. Erforderliche Nach-Analysen für die Subgruppe der ≥ 18-Jährigen wurden *post hoc* im Rahmen der Erstellung dieser Nutzenbewertung berechnet.

Eine weitere Aufspaltung der Population der ≥ 18-Jährigen in verschiedene Altersklassen wird für die vorliegende Indikation aus medizinischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet. Der Schweregrad der Erkrankung wird durch die beiden Subgruppenmerkmale FEV₁% bei Baseline und den Poly-T Status adäquat abgebildet. Die Trennpunkte des quantitativen Merkmals „FEV₁% bei Baseline“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt und spiegeln den Schweregrad der Erkrankung adäquat wider. Die getrennte Darstellung der Ergebnisse nach Region entspricht einer länderspezifischen Darstellung, da die eingeschlossene Studie ausschließlich in UK und USA durchgeführt wurde. Eine Darstellung von Subgruppenanalysen bezüglich einzelner Zentren hingegen wird aus medizinischen und statistischen Gründen nicht als sinnvoll erachtet. Zusätzlich zu den sozialrechtlich geforderten Merkmalen wird als weitere Subgruppenanalyse der Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Studienbeginn als relevant angesehen und für den primären Studienendpunkt (absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen) dargestellt.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Dabei besteht bei einem p-Wert < 0,05 ein Beleg und bei $0,05 \leq p < 0,20$ ein Hinweis auf Effektmodifikation(36). Dennoch sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass das Problem des multiplen Testens zu beachten ist. Um die Rate der „falsch positiven“ Subgruppeneffekte kontrollieren zu können, müsste bei solchen *post hoc* Analysen eine geeignete Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen werden. Eine solche Adjustierung wurde in diesem Nutzendossier allerdings nicht angewandt, da die IQWiG-Methodik ein solches Vorgehen nicht vorsieht (36). Jedoch ist zu beachten, dass durch das erhöhte Fehlerrisiko 1. Art die Relevanz und Plausibilität bestimmter auffälliger Subgruppeneffekte kritisch bewertet werden muss.

Bei einem Beleg für Effektmodifikation erfolgt die Interpretation der Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens auf Subgruppenniveau. Im Falle lediglich eines Hinweises auf Effektmodifikation werden die Ergebnisse bezüglich des Zusatznutzens weiterhin auf Ebene der Gesamtpopulation der ≥ 18-Jährigen interpretiert.

Die Interaktionstests wurden anhand der adjustierten Mittelwertsdifferenzen und deren Standardabweichungen berechnet. Die Analyse erfolgte mit Hilfe der Software *Comprehensive Meta Analysis* (Biostat™, USA), Version 2.2.064. In Fällen, bei denen

aufgrund zu geringer Fallzahl in mindestens einer Subgruppe die Modellierung adjustierter Effektschätzer nicht möglich war, werden stattdessen die nicht-adjustierten Schätzer berichtet. Auf die Angabe eines Interaktionstests wird in diesen Fällen verzichtet, da ein Interaktionstest zwischen adjustierten und nicht-adjustierten Schätzern methodisch nicht sinnvoll zu interpretieren ist.

Die Durchführung von Meta-Analysen auf Subgruppenniveau kommt aufgrund des Vorhandenseins lediglich einer für die Nutzenbewertung relevanten Studie nicht in Betracht.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da direkte Evidenz in Form einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) vorliegt.

¹² 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.

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)

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

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX11-770-110	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Ivacaftor 150 mg q12h, Placebo q12h

Abkürzung: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Obige Tabelle bildet den Status zum 05.10.2015 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
k.A.	k.A.

Abkürzung: k.A. = keine Angabe

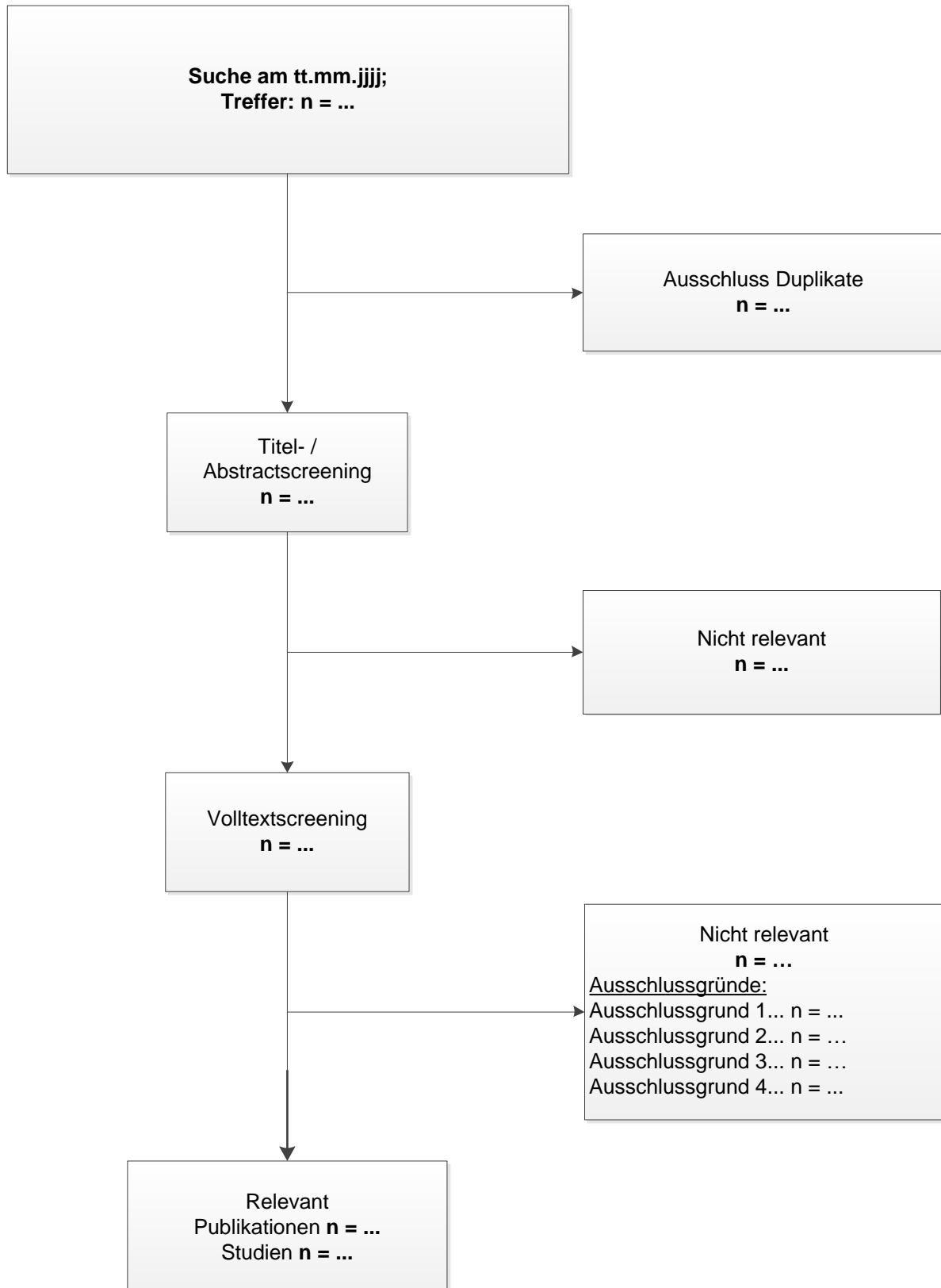
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche 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 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



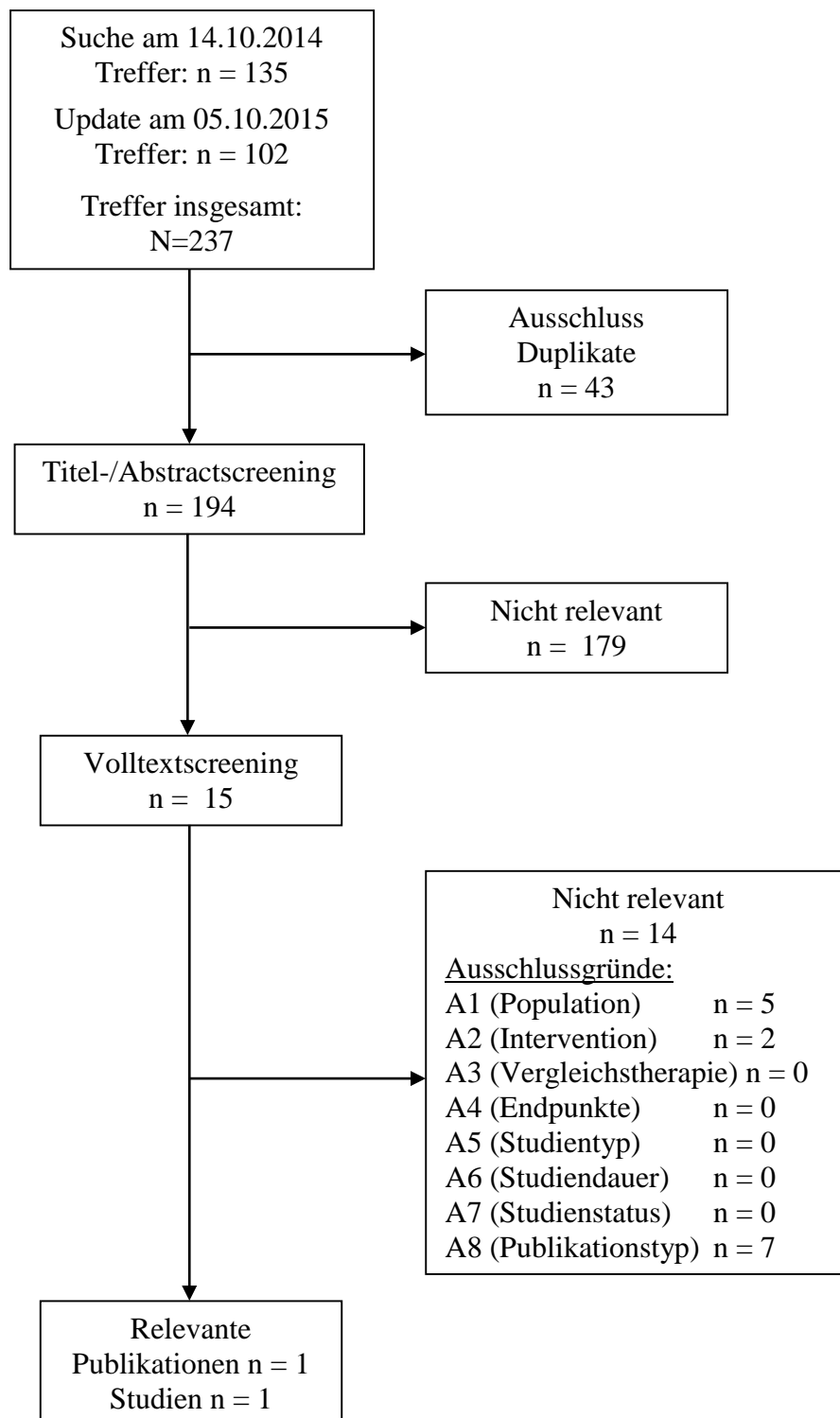


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
VX11-770-110	ClinicalTrials.gov: [NCT01614457 (37)] EU-CTR: [ID: 2012-000387-19 (38)] WHO: [NCT01614457 (39); EUCTR2012-000387-19 (40)]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 05.10.2015 durchgeführt.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. 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 ggf. 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.

Tabelle 4-8: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
VX11-770-110	ja	ja	nein	ja [(41)]	ja [(37-40)]	ja [(42)]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX11-770-110	RCT, Phase III, doppelblind, parallel	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 6 Jahren mit einer R117H-Mutation auf mind. einem Allel des CFTR-Gens	Ivacaftor (n= 34) Placebo (n= 36) jeweils zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i> Anzahl randomisierter Patienten ≥ 18 Jahre ^a : Ivacaftor (n= 24) Placebo (n= 26) „Full Analysis Subset (FASS)“^b	Screening: 2 Wochen Run-in: 2 Wochen Behandlung: 24 Wochen Follow-Up: 3-4 Wochen	27 Zentren in Europa (UK) und USA 07/2012 – 10/2013	<u>primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV ₁ % <u>weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten, Dauer) Veränderung des BMI Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse Therapieabbrüche Mortalität

^a Aufgrund der Zulassung für erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), werden in diesem Dossier im Folgenden ausschließlich die Ergebnisse der ≥ 18 -Jährigen dargestellt.

^b Die angegebene Anzahl der randomisierten Patienten ≥ 18 Jahre ist identisch mit der Teilmenge der Patienten ≥ 18 Jahre des *Full Analysis Set* (FAS) der Studie VX-770-110, welches seinerseits identisch ist mit dem *Safety Set*. Diese für die Darstellungen zum Zusatznutzen relevante Teilmenge wird im Folgenden als *Full Analysis Subset* (FASS) bezeichnet.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
VX11-770-110	Ivacaftor 150 mg, oral q12h (zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i>)	Placebo, oral q12h (zusätzlich zu <i>Best Supportive Care</i>)	Behandlungsdauer: 24 Wochen

Abkürzung: q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden

Analyse-Populationen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX11-770-110 (FASS)	Ivacaftor + BSC N=24	Placebo + BSC N=26
Geschlecht, n (%)		
männlich	11 (45,8%)	10 (38,5%)
weiblich	13 (54,2%)	16 (61,5%)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	37,5 ± 12,1	40,6 ± 12,6
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	26,9 ± 5,2	24,9 ± 5,7
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	24 (100%)	26 (100%)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (4,2%)	0 (0%)
andere	23 (95,8%)	26 (100%)
Region, n (%)		
Nordamerika	16 (66,7%)	21 (80,8%)
Europa	8 (33,3%)	5 (19,2%)
Genotyp, n (%)		
R117H/3659DELC	0 (0%)	1 (3,8%)
R117H/621+1G>T	1 (4,2%)	0 (0%)
R117H/F508DEL	19 (79,2%)	19 (73,1%)
R117H/DELTA I507	1 (4,2%)	0 (0%)
R117H/E60X	0 (0%)	1 (3,8%)
R117H/G103X	0 (0%)	1 (3,8%)
R117H/G542X	1 (4,2%)	0 (0%)
R117H/R117H	1 (4,2%)	0 (0%)

R117H/R553X	0 (0%)	1 (3,8%)
R117H/R560T	1 (4,2%)	0 (0%)
R117H/S341P	0 (0%)	1 (3,8%)
R117H/unbekannt	0 (0%)	1 (3,8%)
R117H/W1282X	0 (0%)	1 (3,8%)
Poly-T Status ^a auf dem R117H-Allel, n (%)		
5T	17 (70,8%)	21 (80,8%)
7T	6 (25,0%)	4 (15,4%)
unbekannt	1 (4,2%)	1 (3,8%)
FEV ₁ %, n (%)		
< 70%	13 (54,2%)	15 (57,7%)
≥ 70% bis ≤ 90%	10 (41,7%)	11 (42,3%)
> 90%	1 (4,2%)	0 (0%)
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)		
Mittelwert ± SD	69,34 ± 24,10	73,01 ± 17,32
Pseudomonas aeruginosa Infektion, n (%)		
ja	14 (58,3%)	18 (69,2%)
nein	10 (41,7%)	8 (30,8%)

Abkürzung: BSC = Best Supportive Care, SD = Standardabweichung, BMI = Body Mass Index, FEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

^a Der Poly-T Status setzt sich zusammen aus bestätigten Laborergebnissen bzw. abgeleiteten Poly-T Ergebnissen anhand des konkret vorliegenden Genotyps in Fällen, für die kein bestätigtes Laborergebnis vorlag (s. Studienbericht Abschnitt 11.3.6.4.6). Im Folgenden wird durchgängig diese Definition des zusammengesetzten Poly-T Status bei der Ergebnisdarstellung verwendet.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Die Patientenkollektive in den beiden Studienarmen sind insgesamt vergleichbar bezüglich der Baseline-Charakteristika. Im Placebo-Arm ist der Anteil weiblicher Patienten etwas höher, die Patienten sind im Mittel um ca. 3 Jahre älter als im Ivacaftor-Arm. Es bestehen keine Unterschiede zwischen den mittleren Lungenfunktionswerten. Im Placebo-Arm ist der Anteil der Patienten mit Poly-T Status 5T sowie mit einer nachgewiesenen Pseudomonas aeruginosa Infektion jeweils um ca. 10 Prozentpunkte höher als im Ivacaftor-Arm.

Da alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse 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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX11-770-110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX11-770-110 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie VX11-770-110
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen	ja
Lebensqualität: Responderanalyse der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	ja
Mortalität über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen (≥ 15% in einem Studienarm) über 24 Wochen	ja

4.3.1.3.1 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 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 Meta-Analyse 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
- 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 ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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 (z. B. 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.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ sowie Responderanalyse

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Erwachsene Patienten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen abgefragt:</p> <p>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und</p> <p>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne des Atmungssystems (respiratorische Symptome) dargestellt. Die Ergebnisse der weiteren Domänen werden anschließend im nächsten Abschnitt beschrieben.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Baseline FEV1% und Baseline CFQ-R Score.</p> <p>Das Ergebnis per MMRM ist als Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p> <p><u>Responderanalyse:</u></p> <p>Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (22). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der CFQ-R Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität wurde von den Patienten ausgefüllt. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
VX11- 770-110	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
IVA	24	68,43±19,12	21	84,66±13,48	14,66±20,38	12,64 [5,02;20,25]	0,93 [0,36;1,51]
PLA	26	59,19±23,20	23	59,42±23,30	-0,72±21,27	p=0,002	p=0,002

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, FAS = Full Analysis Set, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurementss

MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Baseline FEV₁% und Baseline CFQ-R Score adjustiert

Die Patienten im Ivacaftor-Arm verbessern sich im Studienverlauf im Durchschnitt um ca. 15 Punkte, während im Placebo-Arm keine wesentliche Änderung zwischen Studienende und – anfang bzgl. der Atmungssystemdomäne des CFQ-R zu erkennen ist.

Die aus dem MMRM geschätzte adjustierte Differenz der Änderungen über alle Messpunkte von 12,6 Punkten ist statistisch signifikant (p=0,002) zugunsten von Ivacaftor. Das standardisierte Effektmaß Hedges' g belegt zudem die klinische Relevanz des Effektes, da die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls größer als die Relevanzschwelle von 0,2 ist.

Insgesamt liegt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo vor.

Tabelle 4-17: Responderanalysen für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
VX11-770-110	24	26	14 (58,3)	10 (38,5)	1,52 [0,84;2,74], p=0,168 2,24 [0,72;6,95], p=0,163 19,9% [-7,3%;47,1%], p=0,152
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio Quelle: Zusatzanalysen (54)					

Der Anteil der Responder (Responder-Definition: Zunahme um mindestens 4 Punkte) liegt im Ivacaftor-Arm um ca. 20 Prozentpunkte höher als unter Placebo (58,3% vs. 38,5%). Der Unterschied ist bei einem relativen Risiko von 1,5 jedoch nicht statistisch signifikant (p=0,168).

Dass es sich insgesamt um eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo handelt, wurde jedoch bereits durch die vorhergehende Auswertung (Tabelle 4-16) der absoluten Veränderungen gezeigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

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 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose.</p> <p>Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie in Woche 2, 4, 8, 16 und 24 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Erwachsene Patienten füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus.</p> <p>Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen abgefragt:</p> <p>9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und</p> <p>3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome).</p> <p>Für jede Domäne ist ein Wert zwischen 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der nicht-respiratorischen Domänen dargestellt. Die Ergebnisse der Domäne des Atmungssystems (respiratorische Symptome) sind im vorherigen Abschnitt beschrieben.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt je Domäne mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Baseline FEV1% und Baseline CFQ-R Score (Baseline der jeweiligen Domäne).</p> <p>Das Ergebnis per MMRM ist als durchschnittlicher Effekt über alle Messzeitpunkte nach Baseline zu interpretieren.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FAS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der CFQ-R Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität wurde von den Patienten ausgefüllt. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
VX11- 770-110	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Domäne: körperliches Wohlbefinden							
IVA	24	71,0±27,84	21	82,1±21,01	10,5±24,67	11,63 [3,40;19,86]	0,80 [0,23;1,37]
PLA	26	60,9±32,96	23	57,4±30,07	-3,6±25,42	p=0,007	p=0,006
Domäne: Rollenfunktion							
IVA	24	91,0±11,50	21	94,8±10,37	3,6±12,79	4,84 [-1,77;11,46]	0,43 [-0,13;0,98]
PLA	26	78,8±20,44	23	72,1±20,96	-6,5±19,62	p=0,147	p=0,132
Domäne: Vitalität							
IVA	24	63,9±18,17	21	77,0±15,57	11,1±21,14	13,05 [4,26;21,84]	0,85 [0,28;1,42]
PLA	26	53,2±22,37	23	48,2±23,43	-4,3±19,60	p=0,005	p=0,004
Domäne: Gefühlslage							
IVA	24	90,0±11,96	21	94,0±8,14	2,5±9,30	6,07 [1,87;10,26]	0,83 [0,26;1,40]
PLA	26	79,2±21,44	23	76,5±20,58	-2,6±11,32	p=0,006	p=0,004
Domäne: soziale Einschränkungen							
IVA	24	73,1±16,44	21	81,0±12,12	5,8±18,30	6,63 [0,52;12,73]	0,62 [0,06;1,18]
PLA	26	66,2±21,77	23	63,8±21,18	0,5±10,45	p=0,034	p=0,031
Domäne: Körperbild							
IVA	24	89,8±15,68	21	92,1±15,37	3,2±12,24	3,36 [-0,97;7,68]	0,44 [-0,11;0,99]
PLA	26	86,3±16,12	23	81,6±20,54	-3,4±13,16	p=0,125	p=0,119
Domäne: Essstörungen							
IVA	24	92,1±15,18	21	96,8±10,62	2,6±15,68	5,23 [0,96;9,50]	0,69 [0,13;1,26]
PLA	26	92,7±11,31	23	85,0±19,71	-6,8±19,17	p=0,018	p=0,016
Domäne: Therapiebelastung							
IVA	24	75,0±20,79	21	77,2±20,02	1,1±7,78	-2,99 [-9,36;3,39]	-0,27 [-0,82;0,28]
PLA	26	61,1±21,60	23	66,2±21,31	5,8±12,02	p=0,350	p=0,332
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung							
IVA	24	74,1±16,60	21	84,7±10,82	9,0±18,80	6,60 [-2,03;15,24]	0,44 [-0,11;0,995]
PLA	26	59,4±25,52	23	56,5±25,27	-1,4±16,17	p=0,131	p=0,117

Domäne: Gewichtsprobleme							
IVA	24	93,1±19,61	21	92,1±20,83	0,0±21,08	2,58 [-4,64;9,79]	0,20 [-0,35;0,75]
PLA	26	88,5±22,98	23	84,1±28,19	-4,3±23,15	p=0,476	p=0,470
Domäne: gastrointestinale Symptome							
IVA	24	90,3±15,48	21	92,1±14,12	-2,1±13,89	1,18 [-3,88;6,24]	0,13 [-0,41;0,68]
PLA	26	83,8±20,90	23	78,3±25,40	-4,8±11,02	p=0,641	p=0,634
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung							
Auswertung basierend auf MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Alter, Baseline FEV ₁ % und Baseline CFQ-R Score							
Quelle: Zusatzanalysen (54)							

Für die meisten Domänen liegt im Durchschnitt unter Ivacaftor eine Verbesserung über 24 Wochen vor, während unter Placebo überwiegend eine Verschlechterung oder keine Änderung zu beobachten ist. Für zehn der elf nicht-respiratorischen Domänen der CFQ-R zeigt sich eine im Mittel bessere Änderung im Ivacaftor-Arm als unter Placebo. Lediglich für die Domäne „Therapiebelastung“ ist der numerische Unterschied zugunsten des Placebo-Arms, dies jedoch ohne statistische Signifikanz (p=0,350).

Die beobachteten Unterschiede sind für die folgenden fünf Domänen jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor: *körperliches Wohlbefinden* (p=0,007), *Vitalität* (p=0,005), *Gefühlslage* (p=0,006), *soziale Einschränkungen* (p=0,034) und *Essstörungen* (p=0,018). Für die Domänen *körperliches Wohlbefinden*, *Vitalität* und *Gefühlslage* liegt zudem eine belegte klinische Relevanz nach dem standardisierten Effektmaß Hedges'g vor.

Damit liegt für die Domänen *körperliches Wohlbefinden*, *Vitalität* und *Gefühlslage* des CFQ-R eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung für Ivacaftor im Vergleich zu Placebo vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.3 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren 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. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (26). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte für die erwachsenen Patienten nach Hankinson (4). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline über 24 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV₁% adjustiert.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>
	Als Sensitivitätsanalyse werden zudem die Ergebnisse der folgenden Methoden dargestellt (s. auch Abschnitt 4.2.5.4):

- Kovarianzanalyse (ANCOVA) mittels multipler Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (*dropout reason-based multiple imputation method*)
- *Pattern mixture analysis* (PMM) für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (*missing pattern*)

Diese Sensitivitätsanalysen ermöglichen eine Beurteilung des Einflusses von fehlenden Werten und der Modellannahmen des MMRM auf die Ergebnisse.

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Primäre adjustierte Analyse: MMRM
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			
VX11-770-110						
IVA	24	67,03±15,37	21	73,35±17,19	7,43±6,88	4,96
PLA	26	62,21±14,41	23	63,49±16,90	0,72±6,10	[1,15;8,78] p=0,012

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurementss

MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV₁% adjustiert

Die FEV₁%-Werte steigen bis Woche 24 im Ivacaftor-Arm im Mittel um absolut 7,4%, im Placebo-Arm um 0,7%. Die adjustierte Differenz der absoluten Änderungen über alle Messpunkte von etwa 5% ist statistisch signifikant (p=0,012) zugunsten von Ivacaftor.

Es muss bei der Interpretation beachtet werden, dass eine mittlere Zunahme im FEV₁% von 5 Prozentpunkten (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu Placebo) über die Behandlungsdauer ein sehr positives Ergebnis für die Patienten darstellt. Insofern ist die klinische Bedeutung dieser Verbesserung für CF-Patienten in jedem Fall unstrittig. Da diese Berechnung alle Messpunkte, somit auch Woche 2 und 4 berücksichtigt, illustriert das Ergebnis zudem einen konsistenten und anhaltenden Effekt über den gesamten Studienzeitraum. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (43) wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (vgl. Abschnitt 4.5.4), die hier präsentierten Ergebnisse sind daher als in hohem Maße patientenrelevant einzustufen.

Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse auch zu beachten, dass sich die Patienten im Ivacaftor-Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern (was auch statistisch signifikant ist), im Placebo-Arm hingegen praktisch nicht. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen

Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja ihrerseits bereits einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde.

Wenn man diesen Behandlungseffekt von Ivacaftor versus Placebo als Absolutwert des forcierten Einsekundenvolumens ausdrücken möchte, so entspricht der Behandlungseffekt von 5% des Normwertes des forcierten Einsekundenvolumens (absolute Differenz) einem Zuwachs von ca. 200 ml. Diese Angabe beruht auf der Annahme eines mittleren Normwertes des FEV₁ von 4 Liter, was bei einem mittleren Alter der Studienpatienten von knapp 40 Jahren ein realistischer Wert ist (4). Die Angabe des mittleren absoluten forcierten Einsekundenvolumens kann dem CSR leider nicht entnommen werden, weshalb mit dieser Abschätzung gearbeitet wird. Gemäß Richtlinie der *American Thoracic Society* und der *European Respiratory Society* bezüglich der Endpunkte für klinische Studien bei der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) liegt die MCID für die FEV₁ bei 100-140 ml (5). Damit liegt der mittlere adjustierte Behandlungseffekt von Ivacaftor (bereinigt um den Placebo-Effekt) deutlich über dieser Relevanzschwelle, womit also eine klinisch relevante Verbesserung unter Ivacaftor vorliegt.

Zur Interpretation des hier dargestellten Ergebnisses sollten unbedingt auch die Resultate der Responderanalysen zu den absoluten Änderungen im FEV₁% beachtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5). Dort zeigt sich, dass aufsteigend bis zu einem Schwellenwert von 7,5% (absolute Änderung des FEV₁%) die Anzahl der Responder im Ivacaftor-Arm signifikant derer im Placebo-Arm überlegen ist. Analog zur vorherigen Diskussion der Relevanz der nachgewiesenen Verbesserung der forcierten Einsekundenkapazität sollte in Betracht gezogen werden, dass demnach eine Verbesserung um absolut 7,5% des Normwertes des FEV₁ einer Verbesserung um ca. 300 ml entspricht und damit dieser Schwellenwert bereits reichlich das Doppelte der Relevanzschwelle für die COPD beträgt (5).

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie VX11-770-110	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
ANCOVA mit <i>Dropout Reason-Based Multiple Imputation</i>	
	4,80 [1,17;8,44] p=0,010
<i>Pattern Mixture Model</i>	
	4,88 [1,40;8,35] p=0,006
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, ANCOVA = Kovarianzanalyse Quelle: Zusatzanalysen (54)	

Beide Sensitivitätsanalysen bestätigen vollständig sowohl von der Größe des ermittelten Behandlungseffektes, als auch von der statistischen Signifikanz her das Ergebnis der primären MMRM-Analyse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.4 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren 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. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (26). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte für die erwachsenen Patienten nach Hankinson (4). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des FEV₁% von Baseline über 24 Wochen dargestellt im Sinne eines Gesamteffekts über alle Messpunkte in diesem Zeitraum. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurements</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV₁% adjustiert.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM
	Baseline		Woche 24		Mittlere relative Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere relative Änderung über 24 Wochen Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			
VX11-770-110						
IVA	24	67,03±15,37	21	73,35±17,19	12,03±12,45	9,13
PLA	26	62,21±14,41	23	63,49±16,90	0,36±11,89	[2,46;15,80] p=0,008
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurementss						
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV ₁ % adjustiert						

Die FEV₁%-Werte steigen bis Woche 24 im Ivacaftor-Arm im Mittel um relativ 12%, im Placebo-Arm um 0,4%. Die Differenz der relativen Änderungen im FEV₁ beträgt 12% zugunsten von Ivacaftor.

Die adjustierte Differenz der relativen Änderungen von ca. 9% zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo, die aus dem MMRM-Modell unter Berücksichtigung aller 24 Wochen ermittelt wurde, ist statistisch signifikant (p=0,008) zugunsten von Ivacaftor.

Wie schon bei der mittleren absoluten Veränderung des FEV₁% ist auch bei der Interpretation der Ergebnisse der relativen Veränderung des FEV₁% zu beachten, dass sich die Patienten im Ivacaftor-Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern (was auch statistisch signifikant ist), im Placebo-Arm hingegen nicht. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja ihrerseits bereits einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde.

Zur Interpretation des hier dargestellten Ergebnisses bezüglich seiner klinischen Relevanz sollten unbedingt auch die Resultate der Responderanalysen zu den relativen Änderungen im FEV₁% beachtet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5). Dort zeigt sich, dass aufsteigend bis zu einem Schwellenwert von 10% (relative Änderung des FEV₁%) die Anzahl der Responder im Ivacaftor-Arm signifikant derer im Placebo-Arm überlegen ist.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.5 Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben.</p> <p>Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. <p>Im Studienverlauf, inklusive der Screeningphase und der Verlaufskontrollvisite, sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der kontrollierten und der offenen Studienphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Screeningphase sollte die spirometrische Untersuchung nach der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden und sämtliche nachfolgenden spirometrischen Messungen (zwischen Tag -14 bis zur Verlaufskontrollvisite) sollten vor der Anwendung der Bronchodilatoren durchgeführt werden. ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. ▪ Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren 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. <p>Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der American Thoracic Society (26). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte für die erwachsenen Patienten nach Hankinson (4). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Responderraten für mehrere Schwellenwerte ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV₁ um mindestens den angegebenen Schwellenwert verbessert hat. Folgende vier verschiedene Schwellenwerte werden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 3,5% vs. ≥ 3,5% ▪ < 5% vs. ≥ 5% ▪ < 7,5% vs. ≥ 7,5% ▪ < 10% vs. ≥ 10% <p>Diese Schwellenwerte werden zur Ermittlung der Responderraten sowohl auf die absoluten als</p>

auch auf die relativen FEV₁-Änderungen angewandt.

Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen – absolute FEV₁%-Änderungen als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 3,5% vs. ≥ 3,5%					
VX11-770-110	24	26	13 (54,2)	5 (19,2)	2,82 [1,18;6,72], p=0,020 4,96 [1,40;17,56], p=0,013 34,9% [9,9%;60,0%], p=0,006
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%					
VX11-770-110	24	26	13 (54,2)	4 (15,4)	3,52 [1,33;9,32], p=0,011 6,50 [1,71;24,68], p=0,006 38,8% [14,5%;63,1%], p=0,002
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 7,5% vs. ≥ 7,5%					
VX11-770-110	24	26	8 (33,3)	1 (3,8)	8,67 [1,17;64,26], p=0,035 12,50 [1,43;109,64], p=0,023 29,5% [9,2%;49,7%], p=0,004
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%					
VX11-770-110	24	26	5 (20,8)	1 (3,8)	5,42 [0,68;43,10], p=0,110 6,58 [0,71;61,08], p=0,098 17,0% [-0,9%;34,8%], p=0,062
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio					

Die Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt. Für die Schwellenwerte 3,5%, 5% und 7,5% sind die Unterschiede statistisch signifikant. Die relativen Risiken der Responderaten erreichten Werte von knapp 3 (Schwellenwert 3,5%) bis hin zu knapp 9 (Schwellenwert 7,5%), was die dramatisch höheren Responderaten unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo illustriert. Mehr als 50% der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen Schwellenwert in der Verbesserung der FEV₁ von 5% und immer noch ein Drittel aller Patienten verbessern sich um mehr als 7,5% in der FEV₁ nach Behandlung mit Ivacaftor.

Beim Schwellenwert 10% ergab die Analyse keine statistische Signifikanz, was angesichts eines relativen Risikos von reichlich 5 (höhere Responderate unter Ivacaftor) an der auch kollektivbedingt geringen Patientenzahl liegen dürfte, die insgesamt einen so hohen Schwellenwert überschreiten.

Zur Interpretation der Relevanz der im Studienprotokoll der Studie VX11-770-110 a priori definierten Schwellenwerte sollte der Wert einer minimalen klinisch bedeutsamen Differenz (MCID) für die COPD als Vergleichsgröße herangezogen werden. Als MCID werden 100 bis 140 ml abgeleitet (5). Wenn man die hier angewandten Schwellenwerte auf die konkreten Charakteristika der Studienpatienten überträgt, ergeben sich:

- 3,5% FEV₁: → 140 ml
- 5% FEV₁: → 200 ml
- 7,5% FEV₁: → 300 ml
- 10% FEV₁: → 400 ml.

Diese Berechnung beruht auf der Annahme eines mittleren Normwertes der FEV₁ von 4 Liter für die Studienpopulation der erwachsenen Patienten, was bei einem mittleren Alter der Studienpatienten von knapp 40 Jahren ein realistischer Wert ist (4). Die Angabe des mittleren absoluten forcierten Einsekundenvolumens kann dem CSR leider nicht entnommen werden, weshalb mit dieser Abschätzung gearbeitet wird.

Damit beschreibt also der niedrigste gewählte Schwellenwert für die Responderanalyse (3,5%) einen an der Obergrenze der MCID liegenden Schwellenwert, der Schwellenwert von 5% überschreitet bereits deutlich die MCID, für 7,5% beträgt er reichlich das Doppelte der MCID und bei 10% reichlich das Dreifache der MCID. Da alle gewählten und analysierten Schwellenwerte mithin direkt klinisch relevante Verbesserungen beschreiben, können die Responderanalysen sehr gut und direkt zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Behandlungseffekte von Ivacaftor auf das forcierte Einsekundenvolumen herangezogen werden. Es liegen also statistisch signifikante Verbesserungen in den Responderraten für Ivacaftor bis zum Dreifachen der MCID vor.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen – relative FEV₁ %-Änderungen als Responderdefinition“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
Relative Veränderungen Schwellenwert: < 3,5% vs. ≥ 3,5%					
VX11-770-110	24	26	13 (54,2)	5 (19,2)	2,82 [1,18;6,72], p=0,020 4,96 [1,40;17,56], p=0,013 34,9% [9,9%;60,0%], p=0,006
Relative Veränderungen Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%					
VX11-770-110	24	26	13 (54,2)	5 (19,2)	2,82 [1,18;6,72], p=0,020 4,96 [1,40;17,56], p=0,013 34,9% [9,9%;60,0%], p=0,006
Relative Veränderungen Schwellenwert: < 7,5% vs. ≥ 7,5%					
VX11-770-110	24	26	11 (45,8)	3 (11,5)	3,97 [1,26;12,54], p=0,019 6,49 [1,53;27,56], p=0,011 34,3% [10,9%;57,7%], p=0,004
Relative Veränderungen Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%					
VX11-770-110	24	26	10 (41,7)	1 (3,8)	10,83 [1,50;78,41], p=0,018 17,86 [2,07;154,41], p=0,009 37,8% [16,8%;58,9%], p<0,001
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio					

Die **Responderanalysen der relativen Veränderungen** zeigen für alle vier angewandten Schwellenwerte jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis bei jeweils dramatisch höheren Responderaten unter Ivacaftor als unter Placebo. Es werden relative Risiken für ein entsprechendes Ansprechen von knapp 3 bis zu knapp 11 im Sinne einer höheren Responderate unter Ivacaftor ermittelt. Daraus wird deutlich, dass gerade beim höchsten Schwellenwert von 10 Prozent eine nahezu 11-fach höhere Responderate unter Ivacaftor als unter Placebo beobachtet wird. Reichlich 41% aller Patienten im Ivacaftor-Arm erreichen eine so deutliche relative Verbesserung im FEV₁ von mindestens 10 Prozent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.6 Morbidität: Veränderung des *Body Mass Index* (absolut) über 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des *Body Mass Index* (absolut) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt.</p> <p>Die Körpergröße wurde bei Patienten im Alter von ≥ 21 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings dreimal bestimmt. Für diese Patienten wurden keine weiteren Messungen der Körpergröße vorgenommen. Bei Patienten < 21 Jahre wurde die Körpergröße zu jedem Studienzeitpunkt jeweils dreimal bestimmt.</p> <p>Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet:</p> $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ <p>Die Analyse erfolgt mittels eines gemischten linearen Modells: Behandlung als fester Effekt; Intercept, Studienzeitpunkt als zufällige Effekte; nach Baseline FEV1% und Behandlung×Studienzeitpunkt adjustiert. Damit tragen alle im Studienverlauf von 24 Wochen gemessenen Körpergewichte zu dem ermittelten Ergebnis der BMI-Veränderungsrate bei.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des *Body Mass Index* (absolut) über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des *Body Mass Index* [kg/m²] (absolut) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: Linear Mixed Model	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderungsrate zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderungsrate über 24 Wochen Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderungsrate über 24 Wochen Hedges' g Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
VX11-770-110	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			
IVA	24	26,89±5,23	21	26,56±3,24	0,60±0,82	0,31 [-1,90;2,51]	0,08 [-0,47;0,62]
PLA	26	24,95±5,71	23	25,56±5,96	0,25±0,74	p=0,785	p=0,784
Auswertung basierend auf einem gemischten linearen Modell: Behandlung als fester Effekt; Intercept, Studienzeitpunkt als zufällige Effekte; nach Baseline FEV ₁ % und Behandlung×Studienzeitpunkt adjustiert. Dieses Modell bezieht alle Messwerte des Körpergewichts über 24 Wochen in die Analyse ein.							
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung							

Es gibt kaum Veränderungen im Studienverlauf hinsichtlich des Body Mass Index. Die mittleren Änderungsraten sind für beide Studienarme ähnlich gering mit leichten Vorteilen zugunsten von Ivacaftor bezüglich der adjustierten Änderungsraten. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (p=0,785). Es konnte bei den meist pankreassuffizienten Patienten im Studienkollektiv bis zu einem gewissen Grad erwartet werden, dass der Effekt von Ivacaftor auf den BMI nicht sehr ausgeprägt ausfallen würde.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.7 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt wird die Anzahl der Patienten dargestellt, für die jeweils mindestens eine pulmonale Exazerbation berichtet wurde. Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
VX11-770-110	24	26	11 (45,8)	13 (50,0)	0,92 [0,51;1,64], p=0,769 0,85 [0,28;2,57], p=0,768 4,2% [-31,9%;23,5%], p=0,768

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio

Quelle: Zusatzanalysen (54)

Die Rate der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation ist im Ivacaftor-Studienarm um ca. vier Prozentpunkte niedriger als im Placebo-Studienarm (45,8% vs. 50,0%). Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,769$).

Somit ist bei einer Studiendauer von 24 Wochen in dieser Studie noch kein deutlicher Behandlungseffekt unter Ivacaftor bezüglich einer reduzierten Anzahl von Patienten mit Exazerbationen zu beobachten gewesen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Tagen dargestellt. Außerdem wird das Hazard Ratio für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Behandlung (Anzahl)	Intervall (Tage)	Anzahl mit Exazerbation	Anzahl zensurierter Patienten	Anteil ohne Exazerbation	Anteil ohne Exazerbation - 95% Konfidenzintervall
Placebo (N = 26)	0 bis 15	1	0	0,962	(0,757 - 0,994)
	16 bis 56	2	1	0,883	(0,680 - 0,961)
	57 bis 112	6	2	0,631	(0,409 - 0,788)
	113 bis 168	4	2	0,437	(0,230 - 0,626)
Ivacaftor (N = 24)	0 bis 15	3	0	0,875	(0,661 - 0,958)
	16 bis 56	4	1	0,704	(0,478 - 0,847)
	57 bis 112	2	0	0,616	(0,391 - 0,779)
	113 bis 168	1	3	0,567	(0,343 - 0,740)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie VX11-770- 110	Anzahl der Patienten in der Analyse	Anzahl Patienten mit Ereignis	Hazard Ratio
	N	N (%)	HR [95% KI, p-Wert]
PLA	26	13 (50,0%)	0,81 [0,35-1,86], p=0,614
IVA	24	11 (45,8%)	

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio
Quelle: Zusatzanalysen (54)
* In die Berechnung des Hazard Ratios gingen nur 10 der 11 Ereignisse ein, da die Analyse ausschließlich die Ereignisse bis einschließlich 168 Tage (Studienende nach 24 Wochen) berücksichtigte. Ein Ereignis, das wenige Tage später auftrat, ging in die "time-to-event"-Analyse als zensierte Beobachtung ein. Für die Ereignisanzahl wird dieses Ereignis aber mit aufgeführt.

Bei insgesamt hoher Exazerbationsrate in beiden Armen der Studie (ca. 50% der Patienten bekommen innerhalb von 24 Wochen eine Exazerbation), sind numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate unter Ivacaftor zu erkennen (45,8 % vs. 50,0 %). Das Hazard Ratio beträgt 0,81 und spiegelt damit diesen Trend zu weniger Exazerbationen bei einer 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor wider. Das Ergebnis erreicht jedoch keine statistische Signifikanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.9 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung in Tagen dargestellt. Außerdem wird das Hazard Ratio für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Behandlung (Anzahl)	Intervall (Tage)	Anzahl mit Exazerbation	Anzahl zensierter Patienten	Anteil ohne Exazerbation	Anteil ohne Exazerbation - 95% Konfidenzintervall
Placebo (N = 26)	0 bis 15	0	0	1,000	-
	16 bis 56	1	1	0,961	(0,753 - 0,994)
	57 bis 112	2	2	0,877	(0,666 - 0,959)
	113 bis 168	3	2	0,739	(0,507 - 0,874)
Ivacaftor (N = 24)	0 bis 15	0	0	1,000	-
	16 bis 56	1	1	0,957	(0,734 - 0,994)
	57 bis 112	0	0	0,957	(0,734 - 0,994)
	113 bis 168	1	5	0,908	(0,679 - 0,976)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Morbidity: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie VX11-770- 110	Anzahl der Patienten in der Analyse	Anzahl Patienten mit Ereignis	Hazard Ratio*
	N	N (%)	HR [95% KI, p-Wert]
PLA	26	6 (23,1%)	k.A.
IVA	24	2 (8,3%)	

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, k.A. = keine Angabe

Quelle: Zusatzanalysen (54)

* Das Hazard Ratio wurde nicht berechnet, da nicht mindestens fünf Ereignisse pro Studienarm vorliegen.

Bei insgesamt recht hoher Hospitalisierungsrate wegen Exazerbationen im Placebo-Arm der Studie (ca. 23 % dieser Patienten bekommen innerhalb von 24 Wochen eine Exazerbation, die im Krankenhaus behandelt wird), sind deutliche numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate unter Ivacaftor zu erkennen (8,3 % vs. 23,1 %). Das Hazard Ratio kann in diesem Falle nicht sinnvoll berechnet werden, da im Ivacaftor-Arm nur zwei Ereignisse aufgetreten sind (für eine valide Berechnung des Hazard Ratio sollten mindestens 5 Ereignisse in jedem Behandlungsarm vorliegen).

Berechnet man in diesem Falle zusätzlich die Effektschätzer für die Ereignishäufigkeiten bezüglich dieses Endpunktes, so ergibt sich folgendes Bild (Ivacaftor vs. Placebo):

Relatives Risiko (95% KI, p-Wert):	0,36 (0,08 – 1,62; p = 0,18)
Odds Ratio (95% KI, p-Wert):	0,30 (0,05 – 1,68; p = 0,17)
Risikodifferenz (95% KI, p-Wert):	-0,15 (-0,34 – 0,05; p = 0,14)

Daraus ergibt sich für alle drei Effektschätzer ebenfalls ein deutlicher Trend, jedoch keine statistische Signifikanz in der Anzahl der Patienten mit Hospitalisierungen wegen Exazerbation in dieser Operationalisierung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.10 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikabehandlung in Tagen dargestellt. Außerdem wird das Hazard Ratio für den Behandlungseffekt von Ivacaftor im Verhältnis zu Placebo ermittelt und angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Behandlung (Anzahl)	Intervall (Tage)	Anzahl mit Exazerbation	Anzahl zensurierter Patienten	Anteil ohne Exazerbation	Anteil ohne Exazerbation - 95% Konfidenzintervall
Placebo (N = 26)	0 bis 15	0	0	1,000	-
	16 bis 56	1	1	0,961	(0,753 - 0,994)
	57 bis 112	3	2	0,877	(0,619 - 0,935)
	113 bis 168	2	2	0,743	(0,513 - 0,876)
Ivacaftor (N = 24)	0 bis 15	0	0	1,000	-
	16 bis 56	1	1	0,957	(0,734 - 0,994)
	57 bis 112	0	0	0,957	(0,734 - 0,994)
	113 bis 168	1	5	0,908	(0,679 - 0,976)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Morbidity: Hazard Ratio für Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandelungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie VX11-770- 110	Anzahl der Patienten in der Analyse	Anzahl Patienten mit Ereignis	Hazard Ratio*
	N	N (%)	HR [95% KI, p-Wert]
IVA	24	2 (8,3%)	k.A.
PLA	26	6 (23,1%)	

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, k.A. = keine Angabe

Quelle: Zusatzanalysen (54)

* Das Hazard Ratio wurde nicht berechnet, da nicht mindestens fünf Ereignisse pro Studienarm vorliegen.

Bei insgesamt recht hoher Rate an Exazerbationen im Placebo-Arm der Studie, die mit i.v. Antibiotika behandelt werden müssen (ca. 23 % dieser Patienten erleiden innerhalb von 24 Wochen eine solche Exazerbation), sind deutliche numerische Vorteile im Sinne einer niedrigeren Exazerbationsrate unter Ivacaftor zu erkennen (8,3 % vs. 23,1 %). Das Hazard Ratio kann in diesem Falle nicht sinnvoll berechnet werden, da im Ivacaftor-Arm nur zwei Ereignisse aufgetreten sind (für eine valide Berechnung des Hazard Ratio sollten mindestens 5 Ereignisse in jedem Behandlungsarm vorliegen).

Berechnet man in diesem Falle zusätzlich die Effektschätzer für die Ereignishäufigkeiten bezüglich dieses Endpunktes, so ergibt sich folgendes Bild (Ivacaftor vs. Placebo):

Relatives Risiko (95% KI, p-Wert):	0,36 (0,08 – 1,62; p = 0,18)
Odds Ratio (95% KI, p-Wert):	0,30 (0,05 – 1,68; p = 0,17)
Risikodifferenz (95% KI, p-Wert):	-0,15 (-0,34 – 0,05; p = 0,14)

Daraus ergibt sich für alle drei Effektschätzer ebenfalls ein deutlicher Trend, jedoch keine statistische Signifikanz in der Anzahl der Patienten mit Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt werden müssen.

Es sei angemerkt, dass offenbar jede Exazerbation, die zur Hospitalisierung des Patienten führte, auch mit i.v. Antibiotika behandelt werden musste. Insofern widerspiegeln in dieser konkreten Konstellation die beiden Endpunkte „Hospitalisierungen wegen Exazerbation“ und „Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandelt werden müssen“ (s. Abschnitte 4.3.1.3.9 und hier in 4.3.1.3.10) ein klinisch unmittelbar miteinander verknüpftes Ereignisbild.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.11 Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i.v., inhaliert oder oral) erforderlich machten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung <p>In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Dauer der pulmonalen Exazerbationen in Tagen dargestellt. Die Anzahl der Tage ist standardisiert auf ein 168-Tages-Intervall gemäß der folgenden Formel:</p> $\text{standardisierte Tage mit Exazerbation} = (168 \times \text{Tage gesamt mit Exazerbationen}) / \text{Studiendauer}$ <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FAS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Morbidity: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie VX11-770-110	IVA (N=24)	PLA (N=26)	p-Wert*
Mittelwert (SD)	8,4 (12,34)	11,0 (15,76)	0,745
Median	0	5	
Spannweite	0-46	0-63	
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, SD = Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen (54) * Wilcoxon Rangsummentest (nach Baseline FEV ₁ % stratifiziert)			

Die mediane Anzahl an Tagen mit Exazerbation liegt bei 0 Tagen im Ivacaftor-Studienarm und bei 5 Tagen im Placebo-Studienarm, die mittlere Anzahl an Tagen mit Exazerbation liegt bei 8,4 Tagen im Ivacaftor-Studienarm und bei 11 Tagen Placebo-Studienarm, und somit unter Ivacaftor deutlich niedriger. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,745$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.12 Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen (supportiver Endpunkt) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Zu jedem Studienzeitpunkt erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts (Macroduct®, Wescor, Logan UT). Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen 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.</p> <p>Während der Behandlung mit der Studienmedikation musste die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß im Rahmen einer Visite innerhalb eines Zeitfensters von ± 2 Stunden relativ zur Einnahme der Studienmedikation erfolgen, außer zur Visite an Tag 1, an dem die Bestimmung der Chloridkonzentration vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen sollte.</p> <p>Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Die Ergebnisdarstellung für den Behandlungseffekt der Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über den Studienverlauf von 24 Wochen zwischen Ivacaftor und Placebo beruht auf einem adjustierten MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurementss</i>) mit den Faktoren Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung\timesStudienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und zudem adjustiert für Baseline FEV₁%, Alter und Schweißchlorid-Konzentration. Diese Auswertungsmethodik berücksichtigt alle im Verlauf der 24 Wochen vorliegenden Chloridkonzentrations-Messungen im Schweiß.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FAS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: Linear Mixed Model	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 24 Wochen Hedges' g Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
VX11-770-110	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			
IVA	23	69,34±24,10	20	41,30±14,55	-31,71±14,42	-21,87	-2,73
PLA	26	73,01±17,32	22	64,61±18,44	-10,03±17,01	[-26,46;-17,28] p<0,0001	[-3,51;-1,96] p<0,0001
<p>Auswertung basierend auf einem adjustierten MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measurementss</i>) mit den Faktoren Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und zudem adjustiert für Baseline FEV₁%, Alter und Schweißchlorid-Konzentration. Damit gehen pro Patient alle im Verlauf der Studiendauer von 24 Wochen gemessenen Schweißchlorid-Konzentrationen in die Analyse ein.</p> <p>Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung</p>							

Die Chloridkonzentration im Schweiß der Patienten sinkt im Ivacaftor-Arm über den Studienverlauf bis Woche 24 im Durchschnitt um ca. 30 mmol/l, während im Placebo-Arm eine mittlere Reduktion um ca. 10 mmol/l vorliegt. Die adjustierte Differenz der Änderungen von -21,9 mmol/l ist sowohl statistisch signifikant als auch deutlich klinisch relevant (p<0,001) zugunsten von Ivacaftor.

Durch dieses Ergebnis ist belegt, dass Ivacaftor auch bei Vorliegen der R117H-Mutation auf dem CFTR-Gen kausal wirkt und die Leitfähigkeit der Chloridkanäle klinisch relevant verbessert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.13 Mortalität über 24 Wochen– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Mortalität über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Anteil der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden. Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Mortalität über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
VX11-770-110	24	26	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d. n.d. 0,0% [-7,5%;7,5%], p=1,000

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, n.d. = nicht definiert

Es traten keine Todesfälle während der Studiendauer auf.

Als Surrogatparameter für die Mortalität sind die Ergebnisse der absoluten FEV₁%-Veränderung über 24 Wochen in die Bewertung einzubeziehen. Die Ergebnisse dieses Endpunkts sind in Abschnitt 4.3.1.3.3 dargestellt. Die Responderanalysen der absoluten FEV₁%-Veränderung zeigen aufsteigend bis zu einem Schwellenwert von 7,5 Prozentpunkten eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ivacaftor bezüglich der Lungenfunktion. Damit werden positive Effekte auf eine verringerte Mortalität assoziiert sein, die bei längerer Studien-/Beobachtungsdauer auch direkt zu relevanten und statistisch signifikanten Effekten bezüglich der Mortalität führen werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.14 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
VX11-770-110	24	26	23 (95,8)	26 (100,0)	0,96 [0,86;1,07], p=0,449 0,30 [0,01;7,61], p=0,462 -4,2% [-14,8%;6,4%], p=0,441

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio

Für nahezu alle Patienten wurde im Studienverlauf mind. ein unerwünschtes Ereignis gemeldet: 95,8% unter Ivacaftor und 100% im Placebo-Arm. Es sind bzgl. dieses Endpunkts keine Unterschiede zwischen beiden Studienarmen zu diskutieren.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	<p>Anteil der Patienten, für die mindestens ein Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • 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) • Tod <p>Eventuell aufgetretene Todesfälle, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität). Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.</p>

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 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
VX11-770-110	24	26	2 (8,3)	6 (23,1)	0,36 [0,08;1,62], p=0,184 0,30 [0,06;1,68], p=0,171 -14,7% [-34,4%;4,9%], p=0,141

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio

Für 8,3% der Patienten im Ivacaftor-Arm und 23,1% im Placebo-Arm wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 24 gemeldet. Der beobachtete Unterschied zugunsten von Ivacaftor ist deutlich, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,184$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) mit anschließendem Studienabbruch bis Woche 24 gemeldet wurde. Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.

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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
VX11-770-110	24	26	0 (0,0)	0 (0,0)	n.d. n.d. 0,0% [-7,5%;7,5%], p=1,000
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, n.d. = nicht definiert					

Es wurden bis Woche 24 keine unerwünschten Ereignisse berichtet, die zum Studienabbruch geführt hatten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ($\geq 15\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX11-770-110	Anteil der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) der häufigsten <i>System Organ Classes</i> (SOC) nach MedDRA, Version 15.1, im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Dargestellt werden diejenigen SOC, deren Ereignisrate in mindestens einem Studienarm 15% oder mehr beträgt, sowie diejenigen <i>Preferred Terms</i> , deren Ereignisrate in mindestens einem Studienarm 10% oder mehr beträgt. Es werden die Ergebnisse für das Full Analysis Subset (FASS) dargestellt. Dieses ist die Teilmenge des FAS, die ausschließlich die Patienten ≥ 18 Jahre umfasst.

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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ($\geq 15\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen“ 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
VX11-770-110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Dieser Endpunkt wurde von dem behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der

Endpunkterheber 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen ($\geq 15\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert Risikodifferenz [95%-KI], p-Wert
	IVA	PLA	IVA	PLA	IVA vs. PLA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
VX11-770-110	24	26	16 (66,7)	19 (73,1)	0,91 [0,63;1,32], p=0,624 0,74 [0,22;2,48], p=0,622 -6,4% [-31,8%;19,0%], p=0,621
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
VX11-770-110	24	26	16 (66,7)	14 (53,8)	1,24 [0,79;1,95], p=0,357 1,71 [0,55;5,40], p=0,357 -12,8% [-14,1%;39,7%], p=0,350
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
VX11-770-110	24	26	9 (37,5)	10 (38,5)	0,98 [0,48;1,98], p=0,944 0,96 [0,31;3,01], p=0,944 -1,0% [-27,9%;26,0%], p=0,944
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
VX11-770-110	24	26	5 (20,8)	8 (30,8)	0,68 [0,26;1,79], p=0,431 0,59 [0,16;2,15], p=0,426 -9,9% [-34,0%;14,1%], p=0,418
Erkrankungen des Nervensystems					
VX11-770-110	24	26	4 (16,7)	7 (26,9)	0,62 [0,21;1,85], p=0,391 0,54 [0,14;2,16], p=0,385 -10,3% [-32,9%;12,4%], p=0,375
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio					

Für die Ereignisse innerhalb der *System Organ Classes* „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ liegen jeweils numerischen Vorteile zugunsten von Ivacaftor gegenüber Placebo vor. Dabei werden bis zu 10 Prozentpunkte mehr Ereignisse im Placebo-Arm gemeldet. Die Unterschiede sind jedoch jeweils nicht statistisch signifikant ($p=0,624$, $p=0,431$ bzw. $p=0,391$).

Für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sind die Ereignisraten vergleichbar in beiden Studienarmen (37,5% bzw. 38,5%). Ein numerischer Vorteil liegt im Placebo-Arm für „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist ($p=0,357$); zudem befinden sich hier unter Placebo bei 6 Patienten gemeldete Hämoptysen, die ein recht gravierendes klinisches Ereignis darstellen, gegenüber 0 unter Ivacaftor (s. nachfolgende Tabelle).

Folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten mit den jeweiligen *Preferred Terms* innerhalb der einzelnen o.g. *System Organ Classes*. Es sind diejenigen *Preferred Terms* aufgeführt, deren Häufigkeit mindestens 10% in einem oder beiden Behandlungsarmen beträgt. Die Summe der Patienten mit den einzelnen *Preferred Terms* ergibt daher nicht zwingend die Anzahl der Patienten in den übergeordneten *System Organ Classes*.

Tabelle 4-71: Liste der Preferred Terms der häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$ in einem Studienarm) über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

System Organ Class Preferred Term	Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)	
	IVA N=24	PLA N=26
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (66,7)	19 (73,1)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF	11 (45,8)	13 (50,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (8,3)	5 (19,2)
Sinusitis	1 (4,2)	3 (11,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (66,7)	14 (53,8)
Husten	9 (37,5)	7 (26,9)
Vermehrter Auswurf	5 (20,8)	4 (15,4)
Hämoptysis	0 (0,0)	6 (23,1)
Nasale Verstopfung	5 (20,8)	1 (3,8)
Oropharyngeale Schmerzen	4 (16,7)	0 (0,0)
Keuchen	4 (16,7)	1 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (37,5)	10 (38,5)
Diarrhoe	4 (16,7)	3 (11,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (20,8)	8 (30,8)
Pyrexie	1 (4,2)	3 (11,5)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (16,7)	7 (26,9)
Kopfschmerzen	4 (16,7)	3 (11,5)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich die Daten einer Studie (VX11-770-110) in die Bewertung einfließen.

4.3.1.3.18 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In diesem Abschnitt werden Subgruppenanalysen für die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen
- Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 24 Wochen

Für die oben genannten Endpunkte werden jeweils die Subgruppen bzgl. des Poly-T Status beschrieben:

- Poly-T Status (5T / 7T)

Für den Morbiditätsendpunkt „absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ werden die folgenden Subgruppen dargestellt:

- Poly-T Status (5T / 7T)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- FEV₁% bei Baseline (< 70% / ≥ 70 bis ≤ 90% / > 90%)
- Region (Nordamerika / EU)
- Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (ja / nein)

Diese Subgruppenanalysen waren *a priori* im statistischen Analyseplan zumindest für das Gesamtstudienkollektiv inklusive Patienten < 18 Jahren festgelegt. Erforderliche Nach-Analysen für die Subgruppe der ≥ 18 -Jährigen wurden *post hoc* im Rahmen der Erstellung dieser Nutzenbewertung berechnet.

Die Trennpunkte des quantitativen Merkmals „FEV₁ bei Baseline“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt und spiegeln den Schweregrad der Erkrankung adäquat wider. Die Darstellung der Subgruppenergebnisse erfolgt anschließend pro Endpunkt. Die Durchführung von Meta-Analysen ist aufgrund der einzelnen eingeschlossenen Studie obsolet.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Interaktions -Test p-Wert
VX11- 770-110	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	
Subgruppe: Poly-T Status = 5T								
IVA	17	69,48±17,87	16	83,68±13,98	12,99±18,91	13,16 [4,92;21,41]	1,07 [0,40;1,74]	k.A.
PLA	21	53,44±21,62	18	54,01±22,77	0,31±23,68	p=0,003	p=0,002	
Subgruppe: Poly-T Status = 7T								
IVA	6	69,44±23,24	4	84,72±12,32	11,11±19,77	16,67* [-5,11;38,45]	0,92* [-0,37;2,21]	
PLA	4	86,11±10,64	4	80,56±14,70	-5,56±10,14	p=0,134	p=0,160	
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurementss, k.A. = keine Angabe MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Baseline FEV ₁ % und Baseline CFQ-R Score adjustiert * Effektschätzer basierend auf den nicht-adjustierten mittleren Änderungen, da die Modellierung mittels MMRM aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich war. Die Angabe eines zuverlässigen Interaktions-p-Werts ist aus dem gleichen Grund in diesem Fall nicht möglich.								

Durch die geringe Fallzahl in der Subgruppe der 7T-Patienten kann kein zuverlässiger p-Wert des Interaktionstests angegeben werden. Eine getrennte Interpretation der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen ist nicht nötig, zumal die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet sind. Die statistische Signifikanz des Behandlungseffektes zugunsten von Ivacaftor geht im Stratum „Poly-T Status = 7T“ lediglich aufgrund der kleinen Fallzahl verloren.

Ein Vergleich der Behandlungseffekte zwischen den Subgruppen ist darüber hinaus nicht sinnvoll, da für die Patienten mit einem Poly-T Status = 7T aufgrund der geringen Fallzahl keine adjustierten Schätzer berechnet werden können.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 24 Wochen Hedges' g Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Interaktions -Test p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD					
VX11-770-110								
Subgruppe: Poly-T Status = 5T								
IVA	17	64,83±13,42	16	71,23±15,27	7,42±6,99	5,86	0,96	k.A.
PLA	21	60,45±14,37	18	61,65±17,57	0,78±6,81	[1,88;9,84] p=0,005	[0,30;1,62] p=0,005	
Subgruppe: Poly-T Status = 7T								
IVA	6	71,85±21,25	4	76,96±25,22	4,98±5,45	4,23*	0,83*	0,217
PLA	4	75,35±4,46	4	76,10±3,76	0,75±3,10	[-1,92;10,37] p=0,178	[-0,44;2,10] p=0,201	
Subgruppe: Geschlecht = männlich								
IVA	11	66,4±12,08	10	73,5±12,42	7,1±4,92	2,10	0,29	0,217
PLA	10	67,7±12,66	9	69,5±14,33	1,1±4,02	[-4,41;8,62] p=0,504	[-0,54;1,11] p=0,496	
Subgruppe: Geschlecht = weiblich								
IVA	13	67,5±18,18	11	73,2±21,27	7,7±8,53	6,96	0,99	0,211
PLA	16	58,8±14,75	14	59,6±17,79	0,5±7,27	[1,56;12,37] p=0,014	[0,24;1,75] p=0,010	
Subgruppe: Baseline FEV₁% < 70%								
IVA	13	55,9±10,98	12	63,0±14,49	8,0±7,92	4,01	0,50	0,211
PLA	15	52,5±10,55	13	53,8±15,89	0,9±7,75	[-2,09;10,12] p=0,188	[-0,24;1,23] p=0,184	
Subgruppe: 70% ≤ Baseline FEV₁% ≤ 90%								
IVA	10	78,9±5,80	8	86,5±8,90	7,5±5,30	6,44	1,24	k.A.
PLA	11	75,5±4,99	10	76,1±7,16	0,5±3,29	[1,82;11,06] p=0,009	[0,34;2,14] p=0,007	
Subgruppe: Baseline FEV₁% > 90%								
IVA	1	92,6±k.A.	1	92,6±k.A.	0,0±k.A.	nicht modellierbar	nicht modellierbar	k.A.
PLA	0	-	0	-	-			
Subgruppe: Region = Nordamerika								
IVA	16	63,8±16,87	13	69,1±18,72	7,8±7,81	4,81	0,65	0,956
PLA	21	62,1±13,24	18	63,2±15,95	0,4±6,74	[-0,07;9,69] p=0,053	[-0,002;1,30] p=0,051	
Subgruppe: Region = Europa								
						4,51	0,69	

IVA	8	73,4±9,84	8	80,2±12,49	6,9±5,49	[-3,67;12,69]	[-0,39;1,76]	
PLA	5	62,7±20,50	5	64,7±22,10	2,0±2,98	p=0,244	p=0,210	
Subgruppe: Pseudomonas aeruginosa Infektion = ja								
IVA	14	61,3±15,43	12	65,7±17,70	6,5±7,16	4,32	0,55	0,419
PLA	18	58,9±13,62	15	58,9±16,55	-0,2±7,04	[-1,25;9,88]	[-0,14;1,25]	
						p=0,123	p=0,119	
Subgruppe: Pseudomonas aeruginosa Infektion = nein								
IVA	10	75,0±11,76	9	83,6±10,10	8,7±6,67	5,73	1,04	
PLA	8	69,7±14,09	8	72,2±14,78	2,5±3,53	[0,27;11,20]	[0,09;1,98]	
						p=0,041	p=0,032	
Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, k.A. = keine Angabe								
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV ₁ % adjustiert								
* Effektschätzer basierend auf den nicht-adjustierten mittleren Änderungen, da die Modellierung mittels MMRM aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich war. Die Angabe eines zuverlässigen Interaktions-p-Werts ist aus dem gleichen Grund in diesem Fall nicht möglich.								

Durch die geringe Fallzahl in der Subgruppe der 7T-Patienten kann kein zuverlässiger p-Wert des Interaktionstests angegeben werden. Eine getrennte Interpretation der Ergebnisse in den einzelnen Poly-T Status-Subgruppen ist nicht nötig, zumal die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet sind. Ein Vergleich der beiden Effekte in den Subgruppen ist nicht sinnvoll, da für die Patienten mit einem Poly-T Status = 7T aufgrund der geringen Fallzahl keine adjustierten Schätzer berechnet werden können.

Für alle anderen Subgruppen liegen die p-Werte der Interaktionstests jeweils oberhalb von 0,2. Somit liegt für keine der Subgruppen ein Hinweis auf bzw. ein Beleg für Effektmodifikation vor. Eine Interpretation der Ergebnisse auf Subgruppenebene ist somit nicht notwendig.

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Veränderung der Chloridkonzentration [mmol/l] im Schweiß über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FASS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung über 24 Wochen Hedges' g Differenz IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Interaktions-Test p-Wert
VX11-770-110	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Subgruppe: Poly-T Status = 5T								
IVA	16	81,03±16,93	15	45,83±12,28	-35,67±14,30	-21,59 [-27,21;-15,98]	-2,57 [-3,44;-1,71]	k.A.
PLA	21	75,96±16,42	17	70,35±16,48	-8,43±17,97	p<0,0001	p<0,0001	
Subgruppe: Poly-T Status = 7T								
IVA	6	39,29±12,85	4	24,50±12,58	-19,31±6,93	-7,63* [-21,13;5,88]	-0,68* [-1,93;0,57]	
PLA	4	55,94±15,52	4	44,25±10,27	-11,69±11,91	p=0,269	p=0,286	
<p>Abkürzungen: IVA = Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, k.A. = keine Angabe</p> <p>MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter, Baseline FEV₁% und Baseline Schweißchloridwert adjustiert</p> <p>* Effektschätzer basierend auf den nicht-adjustierten mittleren Änderungen, da die Modellierung mittels MMRM aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich war. Die Angabe eines zuverlässigen Interaktions-p-Werts ist aus dem gleichen Grund in diesem Fall nicht möglich.</p>								

Durch die geringe Fallzahl in der Subgruppe der 7T-Patienten kann kein zuverlässiger p-Wert des Interaktionstests angegeben werden. Eine getrennte Interpretation der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen ist nicht nötig, zumal die Effektschätzer in beiden Subgruppen gleichgerichtet sind. Ein Vergleich der beiden Effekte in den Subgruppen ist nicht sinnvoll, da für die Patienten mit einem Poly-T Status = 7T aufgrund der geringen Fallzahl keine adjustierten Schätzer berechnet werden können.

4.3.1.3.19 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In nachfolgender Tabelle werden die Ergebnisse aus den obigen Abschnitten zu RCT zusammengefasst. Pro Endpunkt ist der jeweilige Effektschätzer (adjustierte mittlere Änderung, Hedges' g , Relatives Risiko oder *Hazard Ratio*) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts angegeben.

Ergebnisse zu Subgruppenanalysen werden in der Tabelle nicht dargestellt, da für keinen Endpunkt ein Hinweis auf bzw. Beleg für Effektmodifikation vorlag.

Tabelle 4-75: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

	Effektschätzer
	Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges'g RR HR
	[95% KI], p-Wert
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne 'Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen	
Kontinuierliche Veränderung	adj. mittl. Änd.: 12,64 [5,02;20,25], p=0,002 Hedges' g: 0,93 [0,36;1,51], p=0,002
Responderanalysen (Schwellenwert: Score-Zunahme ≥ 4 Punkte)	RR: 1,52 [0,84;2,74], p=0,168
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht- respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen	
Körperliches Wohlbefinden	adj. mittl. Änd.: 11,63 [3,40;19,86], p=0,007 Hedges' g: 0,80 [0,23;1,37], p=0,006
Rollenfunktion	adj. mittl. Änd.: 4,84 [-1,77;11,46], p=0,147 Hedges' g: 0,43 [-0,13;0,98], p=0,132
Vitalität	adj. mittl. Änd.: 13,05 [4,26;21,84], p=0,005 Hedges' g: 0,85 [0,28;1,42], p=0,004
Gefühlslage	adj. mittl. Änd.: 6,07 [1,87;10,26], p=0,006 Hedges' g: 0,83 [0,26;1,40], p=0,004
Soziale Einschränkungen	adj. mittl. Änd.: 6,63 [0,52;12,73], p=0,034 Hedges' g: 0,62 [0,06;1,18], p=0,031
Körperbild	adj. mittl. Änd.: 3,36 [-0,97;7,68], p=0,125 Hedges' g: 0,44 [-0,11;0,99], p=0,119
Essstörungen	adj. mittl. Änd.: 5,23 [0,96;9,50], p=0,018 Hedges' g: 0,69 [0,13;1,26], p=0,016
Therapiebelastung	adj. mittl. Änd.: -2,99 [-9,36;3,39], p=0,350 Hedges' g: -0,27 [-0,82;0,28], p=0,332
Subjektive Gesundheitseinschätzung	adj. mittl. Änd.: 6,60 [-2,03;15,24], p=0,131 Hedges' g: 0,44 [-0,11;0,995], p=0,117
Gewichtsprobleme	adj. mittl. Änd.: 2,58 [-4,64;9,79], p=0,476 Hedges' g: 0,20 [-0,35;0,75], p=0,470
Gastrointestinale Symptome	adj. mittl. Änd.: 1,18 [-3,88;6,24], p=0,641 Hedges' g: 0,13 [-0,41;0,68], p=0,634

Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 4,96 [1,15;8,78], p=0,012
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 9,13 [2,46;15,80], p=0,008
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen	
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 3,5% vs. ≥ 3,5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 3,52 [1,33;9,32], p=0,011
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 7,5% vs. ≥ 7,5%	RR: 8,67 [1,17;64,26], p=0,035
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 5,42 [0,68;43,10], p=0,110
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 3,5% vs. ≥ 3,5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 7,5% vs. ≥ 7,5%	RR: 3,97 [1,26;12,54], p=0,019
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 10,83 [1,50;78,41], p=0,018
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 0,31 [-1,90;2,51], p=0,785 Hedges' g: 0,08 [-0,47;0,62], p=0,784
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,92 [0,51;1,64], p=0,769
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 0,81 [0,35-1,86], p=0,614
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR nicht modellierbar (zu wenige Ereignisse)
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR nicht modellierbar (zu wenige Ereignisse)
Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Median=0 (IVA) vs. Median=5 (PLA), p=0,745
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: -21,87 [-26,46;-17,28], p<0,0001 Hedges' g: -2,73 [-3,51;-1,96], p<0,0001
Mortalität über 24 Wochen	keine Ereignisse
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	RR: 0,96 [0,86;1,07], p=0,449
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	RR: 0,36 [0,08;1,62], p=0,184
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten	keine Ereignisse
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen (SOC ≥ 15% in einem Studienarm) über 24 Wochen	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,91 [0,63;1,32], p=0,624
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 1,24 [0,79;1,95], p=0,357
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,98 [0,48;1,98], p=0,944

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,68 [0,26;1,79], p=0,431
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 0,62 [0,21;1,85], p=0,391

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

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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX11-770-110 ermöglichten, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*) durchzuführen. Daher wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich recherchiert.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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.

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 3 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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-77: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-79: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

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 4.3.1.3.18.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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 etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX11-770-110 ermöglichten, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*) durchzuführen. Daher wurde nicht zusätzlich nach nicht randomisierten vergleichenden Studien recherchiert.

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.

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 4-81: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

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 4.3.1.3.18.***

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

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

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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Das Studiendesign, die Studienpopulation sowie die Interventionen in der Studie VX11-770-110 ermöglichten, einen direkten Vergleich zwischen Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*) durchzuführen. Daher wurde nicht zusätzlich nach weiteren Untersuchungen recherchiert.

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.

Es wurden keine weiteren Untersuchungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Nicht relevant.

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.

Nicht relevant.

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 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.18.**

Es wurden keine weiteren Untersuchungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es wurden keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen dargestellt.

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 wurden die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen. Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Ivacaftor herangezogen wurden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Der CFQ-R, der zur Erhebung der Lebensqualität verwendet wurde, ist im vorliegenden Indikationsgebiet der CF ein validiertes und allgemein anerkanntes Messinstrument.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht ausschließlich auf den Ergebnissen einer randomisierten kontrollierten Studie und entspricht somit dem höchstmöglichen Evidenzgrad bei Vorhandensein einer Einzelstudie.

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, d. h., 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 ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Durch den anerkannten Status als Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drug*) gilt der Zusatznutzen gemäß Verfahrensordnung des G-BA (3) bereits durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im Folgenden zunächst jeweils auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, bevor durch die Gesamtschau dieser Einschätzung auf Endpunktebene das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt bestimmt wird.

Tabelle 4-85: Übersicht über die Ergebnisse aus RCT pro Endpunkt

	Effektschätzer Hedges'g bzw. RR bzw. HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Ivacaftor
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne 'Atmungssystem' des CFQ-R über 24 Wochen		
Kontinuierliche Veränderung	adj. mittl. Änd.: 12,64 [5,02;20,25], p=0,002	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen	Hedges' g: 0,93 [0,36;1,51], p=0,002 RR: 1,52 [0,84;2,74], p=0,168	kein Beleg für Zusatznutzen

<p>Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen</p> <p style="text-align: right;">Körperliches Wohlbefinden</p> <p style="text-align: right;">Rollenfunktion</p> <p style="text-align: right;">Vitalität</p> <p style="text-align: right;">Gefühlslage</p> <p style="text-align: right;">Soziale Einschränkungen</p> <p style="text-align: right;">Körperbild</p> <p style="text-align: right;">Essstörungen</p> <p style="text-align: right;">Therapiebelastung</p> <p style="text-align: right;">Subjektive Gesundheitseinschätzung</p> <p style="text-align: right;">Gewichtsprobleme</p> <p style="text-align: right;">Gastrointestinale Symptome</p>	<p>adj. mittl. Änd.: 11,63 [3,40;19,86], p=0,007 Hedges' g: 0,80 [0,23;1,37], p=0,006</p> <p>adj. mittl. Änd.: 4,84 [-1,77;11,46], p=0,147 Hedges' g: 0,43 [-0,13;0,98], p=0,132</p> <p>adj. mittl. Änd.: 13,05 [4,26;21,84], p=0,005 Hedges' g: 0,85 [0,28;1,42], p=0,004</p> <p>adj. mittl. Änd.: 6,07 [1,87;10,26], p=0,006 Hedges' g: 0,83 [0,26;1,40], p=0,004</p> <p>adj. mittl. Änd.: 6,63 [0,52;12,73], p=0,034 Hedges' g: 0,62 [0,06;1,18], p=0,031</p> <p>adj. mittl. Änd.: 3,36 [-0,97;7,68], p=0,125 Hedges' g: 0,44 [-0,11;0,99], p=0,119</p> <p>adj. mittl. Änd.: 5,23 [0,96;9,50], p=0,018 Hedges' g: 0,69 [0,13;1,26], p=0,016</p> <p>adj. mittl. Änd.: -2,99 [-9,36;3,39], p=0,350 Hedges' g: -0,27 [-0,82;0,28], p=0,332</p> <p>adj. mittl. Änd.: 6,60 [-2,03;15,24], p=0,131 Hedges' g: 0,44 [-0,11;0,995], p=0,117</p> <p>adj. mittl. Änd.: 2,58 [-4,64;9,79], p=0,476 Hedges' g: 0,20 [-0,35;0,75], p=0,470</p> <p>adj. mittl. Änd.: 1,18 [-3,88;6,24], p=0,641 Hedges' g: 0,13 [-0,41;0,68], p=0,634</p>	<p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p> <p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p> <p>kein Beleg für Zusatznutzen</p>
<p>Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen</p>	<p>adj. mittl. Änd.: 4,96 [1,15;8,78], p=0,012</p>	<p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen</p>	<p>adj. mittl. Änd.: 9,13 [2,46;15,80], p=0,008</p>	<p>Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen</p>

Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) nach 24 Wochen		
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 3,5% vs. ≥ 3,5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 3,52 [1,33;9,32], p=0,011	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 7,5% vs. ≥ 7,5%	RR: 8,67 [1,17;64,26], p=0,035	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 5,42 [0,68;43,10], p=0,110	kein Beleg für Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 3,5% vs. ≥ 3,5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 2,82 [1,18;6,72], p=0,020	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 7,5% vs. ≥ 7,5%	RR: 3,97 [1,26;12,54], p=0,019	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Relative Veränderungen: Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%	RR: 10,83 [1,50;78,41], p=0,018	Beleg für beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: 0,31 [-1,90;2,51], p=0,785 Hedges' g: 0,08 [-0,47;0,62], p=0,784	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	RR: 0,92 [0,51;1,64], p=0,769	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR: 0,81 [0,35-1,86], p=0,614	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR nicht modellierbar (zu wenige Ereignisse)	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	HR nicht modellierbar (zu wenige Ereignisse)	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	Median=0 (IVA) vs. Median=5 (PLA), p=0,745	kein Beleg für Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: -21,87 [-26,46;-17,28], p<0,0001 Hedges' g: -2,73 [-3,51;-1,96], <0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Mortalität über 24 Wochen	keine Ereignisse	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	RR: 0,96 [0,86;1,07], p=0,449	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen	RR: 0,36 [0,08;1,62], p=0,184	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten	keine Ereignisse	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen (SOC \geq 15% in einem Studienarm) über 24 Wochen		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,91 [0,63;1,32], p=0,624	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 1,24 [0,79;1,95], p=0,357	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 0,98 [0,48;1,98], p=0,944	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,68 [0,26;1,79], p=0,431	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 0,62 [0,21;1,85], p=0,391	kein Beleg für Zusatznutzen/-schaden

Im Folgenden werden die Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten, die einen Zusatznutzen belegen, bezüglich der in obiger Tabelle gegebenen Einschätzung über das Ausmaß des durch sie begründeten Zusatznutzens kommentiert.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R sind statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC (mittlere Differenz knapp 13 Punkte). Die klinische Relevanz dieses Effektes wird durch ein ebenfalls statistisch signifikantes Hedges' g belegt, dessen 95%-Konfidenzintervall die Grenze von 0,2 deutlich überschreitet. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in der Domäne „Atmungssystem“ bei Behandlung mit Ivacaftor. Eine zusätzlich angestellte Responderanalyse zeigt einen ebenfalls deutlichen Trend in Richtung zu einer höheren Responderrate unter Ivacaftor (Responderrate 20 Prozentpunkte höher als unter BSC), jedoch erreicht dieser Effekt keine statistische Signifikanz. Da die Trends beider Analysen gleichgerichtet sind und auch die klinische Relevanz unabhängig durch Hedges' g belegt werden konnte, stellt die fehlende Signifikanz bei den Responderanalysen angesichts des sehr kleinen Stichprobenumfanges keine Einschränkung in der klinischen Gesamtbewertung dar.

Da diese Domäne die Patienteneinschätzung der Lungenfunktion als einem Leitsymptom der CF-Erkrankung widerspiegelt, kommt diesem Ergebnis höchste Relevanz zu. Es zeigt unmittelbar an, wie der Patient (im Mittel) über 24 Wochen die Verbesserung der Lungenfunktion (siehe dazu weitere Endpunkte) subjektiv erlebt und einschätzt. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in fünf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“ und „Essstörungen“ des CFQ-R sind jeweils statistisch signifikant zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Die klinische Relevanz dieses Effektes wird durch ein ebenfalls statistisch signifikantes Hedges' g belegt, dessen 95%-Konfidenzintervall für drei dieser Domänen („körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „Gefühlslage“) zudem jeweils die Grenze von 0,2 überschreitet. Diese Veränderung beschreibt eine Verbesserung der Lebensqualität der CF-Patienten in wesentlichen Bereichen des Lebens von CF-Patienten, in denen sie durch ihre Erkrankung Einschränkungen erfahren.

Es ist hervorzuheben, dass dieses Ergebnis zeigt, wie durch die Therapie mit Ivacaftor sehr unterschiedliche, wesentliche Dimensionen positiv beeinflusst werden. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche

Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die (absoluten) Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 5 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant.

Wenn man diesen Behandlungseffekt von Ivacaftor versus Placebo in einem Zugewinn an Atemvolumen ausdrücken möchte, so entspricht der Effekt von 5 % des Normwertes der FEV₁ (absolute Differenz) einem Zuwachs von ca. 200 ml. Diese Angabe beruht auf der Annahme eines mittleren Normwertes des FEV₁ von 4 Liter, was bei einem mittleren Alter der Studienpatienten von knapp 40 Jahren ein realistischer Wert ist (4). Die Angabe des mittleren absoluten forcierten Einsekundenvolumens kann dem CSR leider nicht entnommen werden, weshalb mit dieser Abschätzung gearbeitet wird. Gemäß Richtlinie der *American Thoracic Society* und der *European Respiratory Society* bezüglich der Endpunkte für klinische Studien bei der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) liegt die MCID für die FEV₁ bei 100-140 ml (5). Damit liegt der mittlere adjustierte Behandlungseffekt von Ivacaftor (bereinigt um den Placebo-Effekt) deutlich über dieser Relevanzschwelle, womit also eine klinisch relevante Verbesserung unter Ivacaftor vorliegt.

Durch die zusätzlich zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen der FEV₁% wird ebenfalls deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

Die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vor-Nach-Vergleich zeigen weiterhin, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird. Daraus ergibt sich, dass bei längerer Behandlungsdauer der Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor vermutlich weiter ansteigt und damit eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten verbunden sein kann. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Die relativen Veränderungen (bezogen auf den jeweiligen Baseline-Wert) über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) sind in der Größenordnung von 9 % im Vergleich zu Placebo und sind im Gruppenvergleich statistisch signifikant. Bezüglich

Hedges' g wird ein statistisch signifikanter Vorteil erreicht, und auch die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls liegt oberhalb von 0,2. Dieses Ergebnis wird auch durch die zusätzlich zu diesem Endpunkt vorgelegten Responderanalysen bezüglich der relativen Änderungen des FEV₁% weiter gestützt, und es wird deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt.

Da die Veränderungen innerhalb des Ivacaftor-Arms im Vor-Nach-Vergleich zeigen, dass hier die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erzielt wird, ergibt sich unmittelbar, dass bei längerer Behandlungsdauer dieser Effekt gegenüber einer Nichtbehandlung mit Ivacaftor eine wesentliche dauerhafte Verringerung der Symptomatik der CF-Patienten mit sich bringt. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Hinsichtlich sowohl der absoluten als auch der relativen Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% (prozentualer Wert vom vorhergesagten Normwert) wurden Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten durchgeführt.

Die Responderrate für die absoluten Veränderungen der FEV₁% über einem Schwellenwert von 7,5 % zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit im Ivacaftor-Arm. Für kleinere Schwellenwerte (sowohl 3,5 % und 5 %) wird diese Signifikanz ebenfalls erreicht; lediglich für einen hohen Schwellenwert von 10 % bei einem relativen Risiko von 5,4 wird keine statistische Signifikanz mehr erreicht.

Die Responderanalysen bezüglich der absoluten Schwellenwerte zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt. Für die Schwellenwerte 3,5 %, 5 % und 7,5 % sind die Unterschiede statistisch signifikant. Die relativen Risiken der Responderraten erreichten Werte von knapp 3 (Schwellenwert 3,5 %) bis hin zu knapp 9 (Schwellenwert 7,5 %), was die dramatisch höheren Responderaten unter Ivacaftor im Vergleich zu Placebo illustriert. Mehr als 50 % der Patienten überschreiten unter Ivacaftor einen absoluten Schwellenwert in der Verbesserung des FEV₁ von 5 % und immer noch ein Drittel dieser Patienten verbessern sich um mehr als 7,5 % in des FEV₁ nach Behandlung mit Ivacaftor.

Beim Schwellenwert 10 % ergab die Analyse keine statistische Signifikanz, was angesichts eines relativen Risikos von reichlich 5 (höhere Responderate unter Ivacaftor) an der geringen

Patientenzahl in der Studie liegen dürfte, die insgesamt einen so hohen Schwellenwert überschreiten.

Zur Interpretation der Relevanz dieser im Studienprotokoll der Studie VX11-770-110 a priori definierten Schwellenwerte kann der Wert einer minimalen klinisch bedeutsamen Differenz (MCID) für die COPD als Vergleichsgröße herangezogen werden. Als MCID werden 100 bis 140 ml abgeleitet (5). Wenn man die hier angewandten Schwellenwerte auf die konkreten Charakteristika der Studienpatienten überträgt, ergeben sich:

- 3,5 % FEV₁: → 140 ml
- 5 % FEV₁: → 200 ml
- 7,5 % FEV₁: → 300 ml
- 10 % FEV₁: → 400 ml.

Diese Berechnung beruht auf der Annahme eines mittleren Normwertes des FEV₁ von 4 Liter für die Studienpopulation der erwachsenen Patienten, was bei einem mittleren Alter der Studienpatienten von knapp 40 Jahren ein realistischer Wert ist (4). Die Angabe des mittleren absoluten forcierten Einsekundenvolumens kann dem CSR leider nicht entnommen werden, weshalb mit dieser Abschätzung gearbeitet wird.

Damit beschreibt also der niedrigste gewählte Schwellenwert für die Responderanalyse (3,5 %) einen an der Obergrenze der MCID liegenden Schwellenwert, der Schwellenwert von 5 % überschreitet bereits deutlich die MCID, für 7,5 % beträgt er reichlich das Doppelte der MCID und bei 10 % reichlich das Dreifache der MCID. Da alle gewählten und analysierten Schwellenwerte mithin direkt klinisch relevante Verbesserungen beschreiben, können die Responderanalysen sehr gut und direkt zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Behandlungseffekte von Ivacaftor auf das forcierte Einsekundenvolumen herangezogen werden. Es liegen also statistisch signifikante Verbesserungen in den Responderraten für Ivacaftor bis zum Dreifachen der MCID vor.

Bezüglich der Responderanalysen hinsichtlich der relativen Veränderungen des FEV₁% werden statistisch signifikant höhere Responderraten im Ivacaftor-Arm bis zu einem Schwellenwert von 10 % erreicht. Damit liegt auch bei dieser Operationalisierung eine nachgewiesene, klinisch relevante Überlegenheit für Ivacaftor im Vergleich zu BSC vor.

Durch diese Responderanalysen wird deutlich, dass der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion klinische Relevanz besitzt und welches Ausmaß er für die jeweiligen Responder besitzt.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet.

Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen

Die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der belegt, dass der ursächliche Therapieansatz von Ivacaftor auch tatsächlich funktioniert. Der Effekt zugunsten von Ivacaftor liegt absolut bei statistisch signifikanten knapp 22 mmol/l. Auch bezüglich Hedges' g wird ein statistisch signifikanter Vorteil von Ivacaftor belegt, der auch klinisch relevant ist, da die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für Hedges' g deutlich unterhalb von -0,2 liegt.

Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Da es sich um einen ursächlich mit dem Therapieprinzip assoziierten Surrogatparameter handelt, wird der Effekt als „Hinweis“ und nicht als „Beleg“ eingestuft.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren dargestellten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder Zusatzschaden. Hierbei ist positiv hervorzuheben, dass bei Behandlung mit Ivacaftor also auch keine erhöhten Nebenwirkungsraten oder schwerere Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Zusammenfassung über das Ausmaß des Zusatznutzens

Auf Basis der zuvor aufgeführten Aspekte der Lebensqualität und der Morbidität, hinsichtlich derer bei Behandlung mit Ivacaftor in den genannten Endpunkten beträchtliche Zusatznutzenbelege resultierten, wird der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* im Rahmen dieses Nutzendossiers gesamtheitlich als **beträchtlich** eingestuft.

Der Zusatznutzen für Ivacaftor gilt aufgrund des Orphan Drug-Status als belegt. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX11-770-110 die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen ausreicht. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Beleg** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Alle der in Studie VX11-770-110 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch weitere Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Studie VX11-770-110 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

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 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kalydeco ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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 bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien bzw. weitere Untersuchungen vorgelegt.

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.

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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. 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 bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁) als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierte Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen (44). Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien nicht praktisch realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Vereinigte Staaten), Toronto (Canada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren (45) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 2).

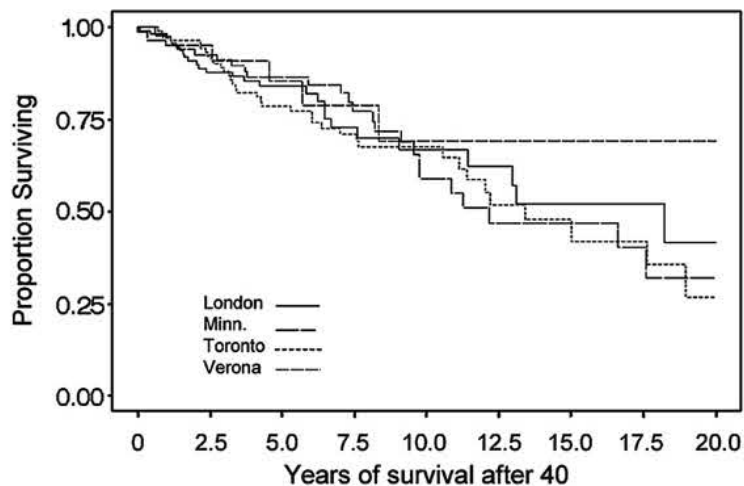


Abbildung 2: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75% und streute deutlich zwischen den Zentren. Der Prozentsatz an $\Delta F508$ homozygoten Patienten schwankte zwischen 47% (London), 45% (Minneapolis), 26% (Toronto) und 9% (Verona). In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2–1,6%/Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich (46). Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert (7). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (47). Ebenso wird FEV_1 in internationalen *Health Technology Assessment*-Berichten gemäß einer Untersuchung von Surrogatendpunkten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen (48). Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV_1 im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert ($FEV_1\%$) (7).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde $FEV_1\%$ als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert

(49). Abbildung 3 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%.

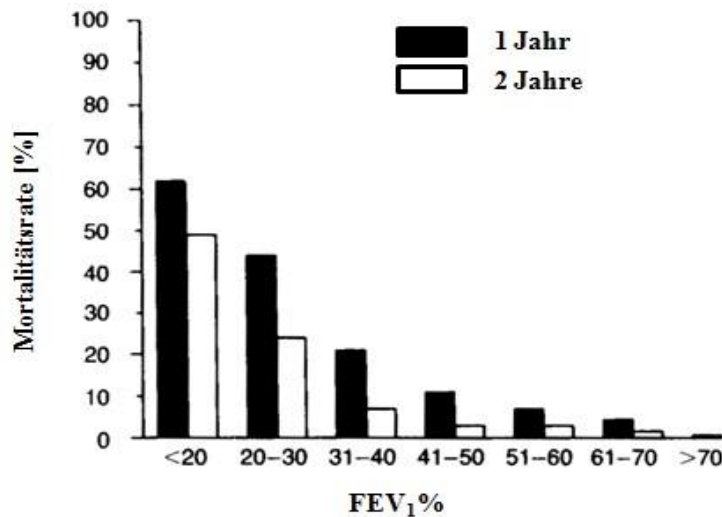


Abbildung 3: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV₁%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV₁% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV₁% betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2], p<0,001). Bei einem FEV₁ <30% des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (49). Eine weitere Untersuchung (50) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1% des FEV₁%, welches einem HR von 1,8 für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV₁% entspricht.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV₁% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV₁% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (51).

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter das Alter, Geschlecht und der z-Wert des altersabhängigen Gewichts), das FEV₁% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (43). Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1% des FEV₁%, welches einem HR von 1,5 für eine Abnahme von 10

Prozentpunkten des FEV₁% entspricht. Weitere Untersuchungen (52, 53) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV₁% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV₁% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wieder. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (7). Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) für den Parameter FEV₁% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (25).

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-87: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX11-770-110	(41)	(37-40)	(42)	(54)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000:L18/1-5.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - N-(2,4-Di-tert-butyl-5-hydroxyphenyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide for the treatment of cystic fibrosis. 2008.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. April 2015; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Zugriff am: 29.05.2015].
4. Hankinson, JL, Odencrantz, JR, Fedan, KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):179-87.
5. Cazzola, M, MacNee, W, Martinez, FJ, Rabe, KF, Franciosi, LG, Barnes, PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31(2):416-69.
6. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK; Abrufbar unter: https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82070/CD_Standards_of_Care_Dec_11.pdf [Zugriff am: 07.08.2014].
7. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. In: Committee for Medicinal Products for Human Use G, editor. 2009.
8. Wong, SS, Wilczynski, NL, Haynes, RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
9. Lefebvre, C, Manheimer, E, Glanville, J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: Wiley. 2008.
10. 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.
11. 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.
12. Sawicki, GS, Sellers, DE, Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2009;8(2):91-6.
13. 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.
14. Quittner, AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 1998;4(6):326-31.

15. Goss, CH, Quittner, AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(4):378-86.
16. 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.
17. 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.
18. Penafortes, JT, Guimaraes, FS, Moco, VJ, Almeida, VP, Dias, RF, Lopes, AJ. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(1):1-6.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
26. 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.
27. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205-16.
28. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62(4):360-7.
29. 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.
30. 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.
31. Hoogendoorn, M, Feenstra, TL, Hoogenveen, RT, Al, M, Molken, MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:435-44.
32. 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.
33. McCoy, KS, Quittner, AL, Oermann, CM, Gibson, RL, Retsch-Bogart, GZ, Montgomery, AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(9):921-8.
34. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. 2002;8(1):50-9.
35. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2013. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrischen Pneumologie; Abrufbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07.pdf [Zugriff am: 07.08.2014].
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 2015 [cited 2015 Feb 19]. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
37. ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have the R117H-CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation (KONDUCT); Abrufbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457> [Zugriff am: 05.10.2015].
38. EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000387-19 [Zugriff am: 05.10.2015].
39. ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/> [Zugriff am: 05.10.2015].
40. ICTRP. 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis who Have the R117H-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/> [Zugriff am: 05.10.2015].
41. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX11-770-110. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have The R117H-CFTR Mutation. 26.03.2014. Version 1.0. 2014.
42. Moss, RB, Flume, PA, Elborn, JS, Cooke, J, Rowe, SM, McColley, SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(7):524-33.
43. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, Cahill, BC, Hibbs, JR, Marshall, BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-52.
44. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.
45. Hodson, ME, Simmonds, NJ, Warwick, WJ, Tullis, E, Castellani, C, Assael, B, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):537-42.
46. Sens, B, Stern, M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen; 2013.

47. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criece, CP, Gillissen, A, Kardos, P, Kohler, D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
48. Mangiapane, S, Garrido, MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.
49. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
50. Hayllar, KM, Williams, SG, Wise, AE, Pouria, S, Lombard, M, Hodson, ME, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(4):313-7.
51. Konstan, MW, Byard, PJ, Hoppel, CL, Davis, PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332(13):848-54.
52. Buzzetti, R, Alicandro, G, Minicucci, L, Notarnicola, S, Furnari, ML, Giordano, G, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):24-9.
53. Schluchter, MD, Konstan, MW, Davis, PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med*. 2002;21(9):1271-87.
54. Vertex Pharmaceuticals Inc. Post Hoc Analysis. Study VX-11-770-110. 2014.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) 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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. 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 EMBASE Alert	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	14.10.2014	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung: ab 2008 (EMBASE Alert) bzw. 1974 (EMBASE)	
Suchfilter	Filter RCT: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	25184151
2	IVACAFTOR	530
3	KALYDECO	94
4	VX-770 OR VX 770 OR VX770	247
5	CT=IVACAFTOR	564
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	600
7	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	930989
8	PLACEBO?	336299
9	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	152145
10	7 OR 8 OR 9	1142823
11	6 AND 10	143
12	11 AND PPS=HUMAN	143
13	check duplicates: unique in s=12; state=update	123

Datenbankname	EMBASE EMBASE Alert	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.10.2015 (Update-Recherche)	
Zeitsegment	14.10.2014 – 05.10.2015	
Suchfilter	Filter RCT: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	26857832
2	IVACAFTOR	746

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

3	KALYDECO	130
4	VX-770 OR VX 770 OR VX770	271
5	CT=IVACAFTOR	758
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	820
7	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	1023259
8	PLACEBO?	357984
9	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	162229
10	7 OR 8 OR 9	1244574
11	6 AND 10	181
12	11 AND PPS=HUMAN	181
13	12 AND RD=14.10.2014 TO 05.10.2015	38
14	check duplicates: unique in s=13; state=update	30

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	14.10.2014	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung: ab 1960	
Suchfilter	Filter RCT: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	24167796
2	IVACAFTOR	87
3	KALYDECO	13
4	VX-770 OR VX 770 OR VX770	36
5	2 OR 3 OR 4	99
6	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	373090
7	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	87841
8	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	732800
9	PLACEBO/TI OR PLACEBO/AB	160186
10	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC.	278276
11	RANDOMLY/TI OR RANDOMLY/AB	220364
12	TRIAL/TI	129938
13	6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	1151060
14	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3930604
15	13 NOT 14	1057440

16	5 AND 15	21
17	check duplicates: unique in s=16; state=update	12

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.10.2015 (Update-Recherche)	
Zeitsegment	14.10.2014 – 05.10.2015	
Suchfilter	Filter RCT: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	25356328
2	IVACAFTOR	189
3	KALYDECO	16
4	VX-770 OR VX 770 OR VX770	47
5	2 OR 3 OR 4	202
6	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	396584
7	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	89430
8	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	799316
9	PLACEBO/TI OR PLACEBO/AB	169777
10	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC.	289873
11	RANDOMLY/TI OR RANDOMLY/AB	240343
12	TRIAL/TI	143441
13	6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	1234604
14	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	4047183
15	13 NOT 14	1134390
16	5 AND 15 AND RD=14.10.2014 TO 05.10.2015	41
17	check duplicates: unique in s=16; state=update	31

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	05.10.2015	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung: ab 1993	
Suchfilter	Einschränkung auf RCT in Anlehnung an Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	876742
2	IVACAFITOR	84
3	KALYDECO	2
4	VX-770 OR VX 770 OR VX770	29
5	2 OR 3 OR 4	104
6	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	354199
7	RANDOM?	546621
8	PLACEBO	154736
9	DOUBLE-BLIND?	176021
10	6 OR 7 OR 8 OR 9	590760
11	5 AND 10	44
12	check duplicates: unique in s=11	41

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen wurden.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <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:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	Advanced Search: randomised OR randomized OR randomly OR placebo [all fields] Interventional Studies [study type] cystic fibrosis OR mucoviscidosis [conditions] ivacaftor OR kalydeco OR vx-770 OR "vx 770" OR vx770 [interventions] Phase 2, 3, 4 [Phase]
Treffer	22

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	Basic Search: <ul style="list-style-type: none"> • ivacaftor and rand* and "cystic fibrosis" and mutation • kalydeco and rand* and cystic fibrosis and mutation • vx-770 and rand* and "cystic fibrosis" and mutation
Treffer	20 (nach Ausschluss von Duplikaten)

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	Advanced Search: ivacaftor OR kalydeco OR vx-770 OR "vx 770" OR vx770 Trial Status: Completed OR Ongoing, Trial Phase: 2, 3, 4 IMP with orphan designation in the indication: YES
Treffer	21

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.10.2015
Suchstrategie	Ivacaftor [Active substance] ODER kalydeco [Active substance] ODER vx-770 [Active substance] ODER vx 770 [Active substance] ODER vx770 [Active substance] ODER Ivacaftor [Textfelder] ODER kalydeco [Textfelder] ODER vx-770 [Textfelder] ODER vx 770 [Textfelder] ODER vx770 [Textfelder]
Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen eingeschlossen wurden.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(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 etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Referenz	Ausschlusskriterium
1	Accurso, FJ, Van Goor, F, Zha, J, Stone, AJ, Dong, Q, Ordonez, CL, et al. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014;13(2):139-47.	A1
2	Davies, JC. CFTR modulation: Findings from CF therapeutic trials. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2012;47:109-11.	A8
3	Durmowicz, AG, Witzmann, KA, Rosebraugh, CJ, Chowdhury, BA. Change in sweat chloride as a clinical end point in cystic fibrosis clinical trials: the ivacaftor experience. <i>Chest.</i> 2013;143(1):14-8.	A1
4	Konstan, MW, Plant, BJ, Elborn, JS, Rodriguez, S, Munck, A, Ahrens, R, et al. Efficacy response in CF patients treated with ivacaftor: post-hoc analysis. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2015;50(5):447-55.	A1
5	Liu, J, Cami-Kobeci, G, Wang, Y, Khuituan, P, Cai, Z, Li, H, et al. The Therapeutic Potential of Small-molecule Modulators of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Cl ⁻ Channel. <i>Ion Channel Drug Discovery.</i> United Kingdom: Royal Society of Chemistry; p. 156-85. 2015.	A8
6	McKone, E, Borowitz, D, Drevinek, P, Griese, M, Konstan, MW, Wainwright, C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the G551D-CFTR mutation: Response through 144 weeks of treatment (96 weeks of persist). <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2013;48:287.	A1
7	Moss, R, Flume, PA, Elborn, J, Cooke, J, Rowe, SM, McColley, SA, et al. Effects of ivacaftor in CF patients with R117H-CFTR. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014;49:221-2.	A8
8	Moss, RB, Flume, PA, Elborn, JS, Cooke, J, Rowe, SM, McColley, SA, et al. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis who have an R117H-CFTR mutation, the KONDUCT study. <i>J Cyst Fibros.</i> 2014;13:44.	A8
9	Nick, JA, Rodman, D, St Clair, C, Jones, MC, Li, H, Higgins, M. Utilization of an "n-of-1" study design to test the effect of Ivacaftor in CF patients with residual CFTR function and FEV1 >40% of predicted. <i>Pediatric pulmonology.</i> 2014;49:188-9.	A2
10	Nick, JA, Rodman, D, St Clair, C, Jones, MC, Li, H, Higgins, M, et al. Effect of Ivacaftor in patients with Cystic Fibrosis, residual CFTR function, and FEV1 >40% of predicted, n-of-1 study. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2014;49:285.	A2
11	O'Reilly, R, Elphick, HE. Development, clinical utility, and place	A8

	of ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis. Drug Des Devel Ther. 2013;7:929-37.	
12	Patel, S, Sinha, IP, Dwan, K, Echevarria, C, Schechter, M, Southern, KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;3:CD009841.	A8
13	Pettit, RS, Fellner, C. CFTR modulators for the treatment of cystic fibrosis. P T. 2014;39(7):500-11.	A8
15	Tümmler, B. Mutation-specific therapy in cystic fibrosis: The earlier, the better. Lancet Respir Med. 2013;1(8):591-2.	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Registereintrag	Ausschlusskriterium
1	ClinicalTrials.gov. 2012. Safety Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00457821 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
2	ClinicalTrials.gov. 2012. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 6 to 11 Years With the G551D Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909727 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
3	ClinicalTrials.gov. 2013. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older With the G551D Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909532 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
4	ClinicalTrials.gov. 2013. Study of the Effect of Ivacaftor on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262352 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
5	ClinicalTrials.gov. 2013. Airway Infection, Inflammatory Markers and Exercise Capacity in Patients With Cystic Fibrosis and at Least One G551D Mutation Taking VX-770 (Ivacaftor) (CPET in CF); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937325 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
6	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Have a Non-G551D CF Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614470 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
7	ClinicalTrials.gov. 2014. Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
8	ClinicalTrials.gov. 2014. Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
9	ClinicalTrials.gov. 2014. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839 [Zugriff am: 05.10.2015].	A2

10	ClinicalTrials.gov. 2015. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657 [Zugriff am: 05.10.2015].	A2
11	ClinicalTrials.gov. 2015. Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614457 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
12	ClinicalTrials.gov. 2015. Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
13	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
14	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
15	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
16	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
17	ClinicalTrials.gov. 2015. Study of Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01161537 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
18	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
19	ClinicalTrials.gov. 2015. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
20	ClinicalTrials.gov. 2015. A Phase 3 Study of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
21	ClinicalTrials.gov. 2015. Pilot Study Testing the Effect of Ivacaftor on Lung Function in Subjects With Cystic Fibrosis and Residual CFTR Function; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685801 [Zugriff am: 05.10.2015].	A2

22	EU Clinical Trials Register. 2009. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007479-26 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
23	EU Clinical Trials Register. 2009. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007416-15 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
24	EU Clinical Trials Register. 2010. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012997-11 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
25	EU Clinical Trials Register. 2010. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1>90%; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020546-96 [Zugriff am: 05.10.2015].	A2
26	EU Clinical Trials Register. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
27	EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000388-26 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
28	EU Clinical Trials Register. 2012. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000389-39 [Zugriff am: 05.10.2015].	A7
29	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
30	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1

31	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000386-20 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
32	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003821-93 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
33	EU Clinical Trials Register. 2013. A Phase 3, 2 Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000204-15 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
34	EU Clinical Trials Register. 2014. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41 [Zugriff am: 05.10.2015].	A2
35	EU Clinical Trials Register. 2014. Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
36	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004787-37 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
37	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004838-25 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
38	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004788-18 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1

39	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29 [Zugriff am: 05.10.2015].	A2
40	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004837-13 [Zugriff am: 05.10.2015].	A2
41	EU Clinical Trials Register. 2015. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16 [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
42	ICTRP. 2012. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - ENVISION; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
43	ICTRP. 2012. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects with Cystic Fibrosis, the G551D Mutation, and FEV1 >90% Predicted; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
44	ICTRP. 2014. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
45	ICTRP. 2014. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
46	ICTRP. 2014. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
47	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
48	ICTRP. 2015. A Phase 3, Two-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study With an Open-Label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1

49	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
50	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
51	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Multicenter, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 in Combination With Ivacaftor for 12 Weeks in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation With an Open-Label Extension; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
52	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation - STRIVE; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
53	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
54	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A2
55	ICTRP. 2015. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Exploratory Study to Evaluate Effects of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
56	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
57	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1

58	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A2
59	ICTRP. 2015. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR); Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
60	PharmNet Bund. 2007. A Phase 2a, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of VX-770 to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Biomarkers of CFTR Activity in Cystic Fibrosis (CF) Subjects with Genotype G551D; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
61	PharmNet Bund. 2008. A Phase 3, 2 Part, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
62	PharmNet Bund. 2008. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
63	PharmNet Bund. 2009. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects with Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
64	PharmNet Bund. 2010. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
65	PharmNet Bund. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
66	PharmNet Bund. 2012. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1

67	PharmNet Bund. 2012. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1
68	PharmNet Bund. 2013. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A2
69	PharmNet Bund. 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; Abrufbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html [Zugriff am: 05.10.2015].	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 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 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX11-770-110

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit Zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, parallel gruppierte, multizentrische Studie der Phase 3. Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1</p> <p>Version 2.0 des Protokolls VX11-770-110 vom 21.03.2012 war das erste Amendment, welches das Protokoll 1.0 vom 08.02.2012 ersetzte. Die wesentlichen Änderungen waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des vorläufigen Ergebnisses einer dosisabhängigen Zunahme an Katarakten bei juvenilen Ratten, welche im Rahmen einer nicht-klinischen Studie identifiziert wurde, die dazu diente klinische Studien bei Patienten mit CF unter 2 Jahren zu unterstützen, wurde eine zusätzliche Untersuchung für alle Patienten bei Screening hinzugefügt, die umfangreiche ophthalmologische Untersuchung umfasste (Protokoll Tabelle 3-1). Die umfangreiche ophthalmologische Untersuchung beinhaltete <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestimmung der Sehschärfe; ○ Untersuchung der Line mit einer Spaltlampe; ○ Untersuchung des Fundus (Retina, Sehnerv, Gefäße), der Pupillen und Augenbewegungen; und ○ Messung des Augeninnendrucks. <p>Diese Untersuchung musste von einem lizenzierten Augenarzt oder Optiker vorgenommen werden. Es wurde ein Ausschlusskriterium „Hinweis auf einen Katarakt bei Screening“ in das Protokoll</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>im Abschnitt 10.2 aufgenommen. Falls ein Katarakt bei der Screening-Untersuchung festgestellt worden war, durfte der Patient nicht aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Präzisierung bezogen auf Cycling-Programme bei der Antibiotika-Therapie wurde dem Abschnitt 9.1 „Maintenance of Stable Medication Regimen for CF“ im Protokoll hinzugefügt. • Der Verblindungs-Prozess für die bioanalytischen Proben wurde aktualisiert (Protokoll-Abschnitt 11.10.1). • Es fand eine Präzisierung im Protokoll-Abschnitt 12.4 bezogen auf die Einholung von Blutproben für die optionale pharmakogenomische Analyse statt. Aufgrund von Limitationen beim gesamten Blutvolumen, könnte es unmöglich sein alle optionalen Proben von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten einzusammeln. In diesen Fällen kann das Sammeln von optionalen Proben priorisiert werden, indem nur (1) eine einzige DNA-Probe (DNA-Probe A) und (2) Proben für die Blutmarker-Analysen gesammelt werden. • PK- und PD-Analysen im Protokoll-Abschnitt 13.4 „Clinical Pharmacology Analysis“ wurden überarbeitet, um Populations PK- und PD-Analysen einzuschließen. • Einem Feedback der „Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics“ folgend, wurde die Anzahl an EKG-Untersuchungen reduziert, um die Dauer eines Studien-Besuchs zu verkürzen. • Einem Feedback der „Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics“ folgend, wurden den Protokoll-Abschnitten 13.1 und 13.3.5 zusätzliche Begründungen für den Stichprobenumfang und für die „stopping rules“ der Studie hinzugefügt. Eine zusätzliche Referenz bezüglich „A multiple testing procedure for clinical trials“ wurde aufgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Eine Entzündungsmediator-Untersuchung wurde dem Follow-Up-Besuch hinzugefügt, um ihn mit den Untersuchungen, die bei Patienten am Ende dieser Studie durchgeführt werden (Protokoll Tabelle 3-2) anzugleichen. <p>Amendment 2</p> <p>Version 2.0UK des Protokolls VX11-770-110 vom 15.06.2012 war das zweite Amendment, welches das Protokoll 2.0 vom 21.03.2012 ersetzte und nur für Großbritannien erstellt wurde. Die wesentlichen Änderungen waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Protokoll wurde geändert, indem die Definition von „Abstinenz“ zu „wahrer Abstinenz“ als Verhütungsmethode präzisiert wurde. Periodische Abstinenz, wie der Gebrauch von Kalendern, der Ovulations-, der symptothermalen oder der Post-Ovulations-Methode sowie der Interruptus wurden nicht als Verhütungsmethoden akzeptiert (Protokoll-Abschnitt 12.6.5.1). • Die Abstinenz des Partners wurde als hoch effektive Verhütungsmethode entfernt da diese Methode nur effektiv ist, wenn Sie mit einem Probanden praktiziert wird, der ebenfalls abstinent ist. <p>Amendment 3</p> <p>Version 3.2 des Protokolls VX11-770-110 vom 18.12.2012 war das dritte Amendment, welches die Protokolle 2.0 vom 21.03.2012 und 2.0UK vom 15.06.2012 ersetzte. Die wesentlichen Änderungen waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf einer Übereinkunft mit dem CHMP, Patienten auch nach der Behandlung zu beobachten, wurde Patienten, die die 24-wöchige Behandlung und den Follow-Up-Besuch durchlaufen haben, sich aber gegen eine Aufnahme in den open-label Behandlungsarm der Studie VX12-770-112 (Studie 112) entschieden haben, die Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie 112 angeboten (Protokollabschnitt 2, Abschnitt 9.1.4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Schaubild des Studienverlaufs im Protokollabschnitt 16).</p> <ul style="list-style-type: none"> • In vorherigen Versionen des Protokolls wurde irrtümlicherweise für alle Patienten bei Screening festgelegt, den Schweißchlorid-Wert zu bestimmen. Die Bestimmung des Schweißchlorid-Wertes bei Screening wurde aber nur benötigt, falls der Wert nicht aus der Patientenakte hervorgeht und für die Diagnose der CF benötigt wurde, um das Einschlusskriterium 1 zu erfüllen (Fußnote „k“ des Protokolls Tabelle 3-1 und Abschnitt 12.5.3). Die Bestimmung des Schweißchlorid-Wertes bei Screening war nicht erforderlich, aber war optional für die Patienten, die einen Schweißchlorid-Wert in ihrer Patientenakte dokumentiert hatten und sie wurde nicht benötigt um die Studienteilnahmebedingungen zu erfüllen (Fußnote „k“ des Protokolls Tabelle 3-1 und Abschnitt 12.5.3). • Es wurde klargestellt, dass Patienten, die die Behandlung vorzeitig abgebrochen und die Studienmedikation für mindestens 4 Wochen erhalten hatten, die Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie 112 im Protokollabschnitt 2 und Abschnitt 9.1.5 angeboten wurde. • Änderung der Terminierung, wann der Follow-Up-Besuch nach der letzten Dosis der Studienmedikation zu erfolgen hat, von „4 Wochen (± 7 Tage)“ zu „3 bis 4 Wochen“ im Protokollabschnitt 2, Tabelle 3-2, Abbildung 9-1, Abschnitt 9.1, Abschnitt 9.1.4 und Abschnitt 16. • Ophthalmologische Untersuchungen wurden als Sicherheits-Endpunkt für das Sicherheits-Monitoring hinzugefügt (Protokollabschnitt 2, Abschnitt 8.2, Abschnitt 9.2.3 und Abschnitt 12.6.6). • Das Wort „scheduled“ wurde in der Fußnote „a“ der Tabelle 3-1 durch „conducted“ ersetzt da es nicht notwendig war auf die Screening Test-Ergebnisse zu warten, um den Tag -14

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Besuch festzulegen; der Tag -14 Besuch hatte ohne vorherigen Nachweis der Screeningtest-Ergebnisse stattfinden können.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde klargestellt, dass die ophthalmologische Untersuchung bei Screening stattgefunden haben muss und die Ergebnisse vor der Randomisierung begutachtet werden mussten, anstatt vor dem Tag -14 Besuch in Fußnote „a“ und Fußnote „n“ der Tabelle 3-1 im Protokoll, Abschnitt 9.1.1 und Abschnitt 12.6.6. • Es wurde klargestellt, dass die optionalen Blutprobe(n) für die DNA-Analyse entweder beim Tag -14 Besuch oder beim Tag 1 Besuch vor der Dosierung des Studienmedikaments eingeholt werden konnten (Fußnote „e“ der Protokolltabelle 3-1). • Die Sammlung von qualitativen Proben von mikrobiologischen Kulturen beim Follow-Up-Besuch wurde für Patienten, die vorzeitig die Behandlung abgebrochen haben geändert; wenn eine Probe beim vorzeitigen Studienende-Besuch eingeholt wurde, musste sie beim Follow-Up-Besuch nicht eingeholt werden (Fußnote „k“ der Protokoll-Tabelle 3-2). Basierend auf dem Zeitablauf zwischen dem vorzeitigen Studienende-Besuch und dem Follow-Up-Besuch wurde kein signifikanter Unterschied der Mikrobiologie erwartet. • Eine Untersuchung der Ereignisse bezogen auf die Ergebnisse wurde in der Protokoll-Tabelle 3-2 dem vorzeitigen Studienende-Besuch und dem Follow-Up-Besuch hinzugefügt, um mit anderen Abschnitten des Protokolls auf einer Linie zu sein. • Die Verabreichung des Studienmedikaments wurde in der Fußnote „u“ der Protokoll-Tabelle 3-2 und im Abschnitt 11.2 präzisiert. Es wurde empfohlen das Studienmedikament zusammen mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fettreichem Essen, wie einer Standard „CF“ fett- und kalorienreichen Mahlzeit oder Snack einzunehmen. Die Vorgabe, dass „eine fettreiche Mahlzeit oder Snack ungefähr 30 Minuten vor der Dosierung von dem Zentrum zur Verfügung gestellt wird“ wurde geändert; die Passage „ungefähr 30 Minuten vor Dosierung“ wurde entfernt und die Passage „nachdem alle Prä-Dosierungs-Untersuchungen stattgefunden haben“ aufgenommen. Das 30-minütige Zeitfenster wurde entfernt, um näher an die Verabreichungs-Empfehlungen für Ivacaftor aus dem derzeitig zugelassenen Produkt-Label heranzurücken.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die „Mahlzeit oder Snack im Studienzentrum“ wurde für Woche 24 in der Protokoll-Tabelle 3-2 entfernt, um mit anderen Abschnitten auf einer Linie zu sein. • Aufgrund einer nicht-klinischen Erkenntnis von Katarakten in einer Studie bei juvenilen Ratten, die durchgeführt wurde, um klinische Studien bei Patienten mit CF jünger als 2 Jahre zu unterstützen und kürzlichem Feedback der FDA wurde eine ophthalmologische Untersuchung beim Woche 24 Besuch für Patienten im Alter von 6 bis 11 (inklusive) beim Tag 1 Besuch hinzugefügt (Protokoll-Tabelle 3-2); diese Woche 24 Untersuchung kam zu der Untersuchung, die bei Screening stattfand, hinzu. Siehe Protokoll-Abschnitt 12.6.6 für Details. • Die Woche 24 ophthalmologische Untersuchung hatte irgendwann zwischen dem Woche 24 Besuch und dem Follow-Up-Besuch zu erfolgen aber die Ergebnisse mussten vor dem Follow-Up-Besuch verfügbar und geprüft worden sein. Falls ein Katarakt oder eine Linseneintrübung während der Augenuntersuchung festgestellt wurde, musste der Studienmonitor benachrichtigt werden. Falls ein Katarakt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder eine Linseneintrübung während der Studie festgestellt wurde, musste der Studienmonitor benachrichtigt und die Studienmedikation, falls zutreffend, unterbrochen werden. Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (inklusive) beim Tag 1 Besuch, die die Behandlung abgebrochen haben, mussten sich einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen, die zwischen der letzten Dosis und dem vorzeitigen Studienende-Besuch stattzufinden hatte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf dem Feedback von der FDA wurde im Protokollabschnitt 12.6.6 geändert, dass die ophthalmologische Untersuchung nur von einem Ophthalmologen durchgeführt werden darf und nicht von einem Ophthalmologen oder einem Optiker. Zusätzlich wurden die benötigten ophthalmologischen Untersuchungen im Protokollabschnitt 12.6.6 geändert, um die Untersuchungen auf die folgenden zu beschränken, welche am geeignetsten sind, um Katarakte zu entdecken: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sehschärfe wurde präzisiert zu der <i>besten korrigierten Distanz</i> Sehschärfe für <i>jedes Auge</i>. ○ Eine Messung der Brechkraft der Linse (z.B. Autorefraktometer oder ophthalmologic streak nach Zyklusplegie) wurde hinzugefügt. ○ Die Spaltlampenuntersuchung der Linse wurde präzisiert zu einer pharmakologisch dilatierten Untersuchung. ○ Um die Last der Patienten zu minimieren, mussten Untersuchungen des Fundus, der Pupille und der Augenbewegungen nur bei der ophthalmologischen Untersuchung bei Screening vollzogen werden, da sie nur wenig zusätzliche Informationen zu Katarakten liefern. ○ Um die Last der Patienten zu minimieren, musste die Messung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Augeninnendruck nur bei der ophthalmologischen Untersuchung bei Screening vollzogen werden, da sie nur wenig zusätzliche Informationen zu Katarakten liefert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde das Wort „comprehensive“ bei den Beschreibungen zu der ophthalmologischen Untersuchung gelöscht, da sich die benötigten Komponenten der Untersuchung geändert haben (Fußnote „a“ und „n“ der Protokoll-Tabelle 3-1, Fußnote „f“ der Protokoll-Tabelle 3-2, Abschnitt 9.1.1 und Abschnitt 12.6.6). • Es wurde klargestellt, dass nicht alle pflanzlichen Medikamente CYP3A-Induktoren oder –Inhibitoren sind durch Änderung des Ausschlusskriteriums 14 im Protokollabschnitt 10.2, indem „der Konsum von bestimmten pflanzlichen Medikamenten (z.B. St. John’s Wort)“ Patienten von dieser Studie ausschloss. • Evidenz für eine Linseneintrübung wurde dem Ausschlusskriterium 15 im Protokollabschnitt 10.2 und Abschnitt 12.6.6 hinzugefügt. • Es wurde ein Satz hinzugefügt, um zu spezifizieren, dass Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie in einer anderen klinischen Studie teilnehmen (Protokollabschnitt 10.3). • Es wurde ein Satz hinzugefügt, um zu spezifizieren, dass Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn sie einen Katarakt oder eine Linseneintrübung entwickeln (Protokollabschnitt 10.3). • Kommerziell verfügbares Ivacaftor (Kalydeco) wurde der Liste der verbotenen Medikamente in der Protokoll-Tabelle 11-2 hinzugefügt. Patienten war es nicht gestattet Kalydeco zu irgendeiner Zeit während der Studie einzunehmen (d.h. bis zum Abschluss des Follow-Up-Besuches). • Die Formulierungen zum „Entblinden“ wurden geändert, um sie mit den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>derzeitigen Vertex-Praktiken im Protokollabschnitt 11.10.2 zu aktualisieren. Der Entblindungs-Prozess wurde nicht geändert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde klargestellt, dass pharmakokinetische Blutproben für zusätzliche Medikamenten-metabolische Untersuchungen genutzt werden konnten (Protokollabschnitt 12.3.3). • Das Handhaben der Schweiß-Proben vom Zentrallabor wurde im Protokollabschnitt 12.5.3 geändert, um es mit den aktuellen Praktiken des Zentrallabors in Einklang zu bringen. • Das Protokoll wurde geändert, indem die Definition von „Abstinenz“ zu „wahrer Abstinenz“ als Verhütungsmethode präzisiert wurde. Periodische Abstinenz, wie der Gebrauch von Kalendern, der Ovulations-, der symptothermalen oder der Post-Ovulations-Methode sowie der Interruptus wurden nicht als Verhütungsmethoden akzeptiert (Protokoll-Abschnitt 12.6.5.1). Diese Änderung wurde in der vorangegangenen Version 2.0 UK angewandt. • Die Abstinenz des Partners wurde als hoch effektive Verhütungsmethode entfernt da diese Methode nur effektiv ist, wenn Sie mit einem Probanden praktiziert wird, der ebenfalls abstinent ist. Diese Änderung wurde in der vorangegangenen Version 2.0UK angewandt. • Es wurden die statistischen Analysen, die für die Interimanalysen angefertigt werden mussten im Protokollabschnitt 13.1 und Abschnitt 13.3.5 präzisiert. • Änderung der Voraussetzung in Abschnitt 14.3 und 14.5, dass ein CRF nur für Patienten ausgefüllt werden muss, die in die Studie eingeschlossen wurden zu der Vorgabe, dass für alle Patienten, die gescreened wurden ein CRF ausgefüllt werden musste. Dies diente dazu, dass die Daten auch für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten vorlagen, die zwar gescreened aber nicht eingeschlossen wurden.</p> <p>Amendment 4</p> <p>Version 4.0 des Protokolls VX11-770-110 vom 11.06.2013 war das vierte Amendment, welches das Protokoll 3.2 vom 18.12.2012 ersetzte. Die wesentlichen Änderungen waren folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Ausschluss von hypertoner Kochsalzlösung wurde entfernt da diese Therapieform generell zur Standardbehandlung von Patienten mit CF gehört. Ausschlusskriterium 13 im Protokollabschnitt 10.2 wurde entfernt und die restlichen Ausschlusskriterien wurden neu nummeriert. Inhalative hypertone Kochsalzlösung wurde zudem von der Liste der verbotenen Medikamente in der Protokolltabelle 11-2 gestrichen. • Es wurde eine Empfehlung hinzugefügt, dass Patienten ihren Status bezogen auf die Anwendung von hypertoner Kochsalzlösung während der Studie aufrecht erhalten sollen (d.h. falls die Anwendung hypertoner Kochsalzlösung zum Therapieregime des Patienten am Tag 1 Besuch gehörte, sollte er die Anwendung bis zum Follow-Up-Besuch fortführen). Diese Klarstellung wurde im Protokollabschnitt 9.1 und in der Tabelle 11-2 angewandt. • Es wurde im Protokollabschnitt 2 und 13.2 hinzugefügt, dass die finale Auswertung auf den Daten aller Untersuchungen aller eingeschlossenen Patienten basieren sollte. • Im Protokollabschnitt 2 und 9.1.4 wurde klargestellt, dass im Falle eines vorzeitigen Studienendes, Patienten, die ihren Woche 24 Besuch noch nicht absolviert hatten, als Patienten anzusehen waren, die ihre zugewiesene Behandlungsdauer komplett durchlaufen haben. Diese Patienten mussten einen Follow-Up-Besuch absolvieren und ihnen sollte angeboten werden im open-label Behandlungsarm der Studie 112 teilzunehmen; Patienten, die dies

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ablehnten sollte eine Teilnahme an der Studie 112 im Beobachtungsarm angeboten werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Protokollabschnitt 12.6.6 wurde klargestellt, dass im Falle eines vorzeitigen Studienendes, Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren beim Tag 1 Besuch, die ihren Woche 24 Besuch noch nicht absolviert hatten und als Patienten anzusehen waren, die ihre zugewiesene Behandlungsdauer komplett durchlaufen haben, Ergebnisse einer Post-Behandlung ophthalmologischen Untersuchung beim Follow-Up-Besuch bereits begutachtet vorliegen haben müssen (Fußnote „u“ in Protokolltabelle 3-2). • Im Protokollabschnitt 13.1 und 13.3.5 wurde der Text, der die Anzahl an Patienten für die Analyse und die Woche 24 Daten spezifiziert, gelöscht da dies nicht auf den Fall eines vorzeitigen Studienendes angewandt werden konnte. Die Klarstellung, dass die finale Analyse auf den Daten aller eingeschlossenen Patienten beruhte wurde in den Protokollabschnitt 13.2 (Analysis Sets) verschoben. • Der Studien-Flow-Chart (Protokollabschnitt 16) wurde dahingehend überarbeitet, dass für den Fall, dass die Studie vorzeitig beendet wurde, erkenntlich wurde, dass Patienten mit dem Follow-Up Besuch fortfahren sollten. Die Terminierung des Follow-Up Besuchs wurde zu „3 bis 4 Wochen nach der letzten Woche der Studienmedikation“ korrigiert. • Im Protokollabschnitt 12.6.2 wurde die Begründung für die Follikel stimulierende Hormon (FSH)-Untersuchung bei Screening korrigiert, um mit den Einschlusskriterien auf einer Linie zu sein. Die FSH-Untersuchung wurde ausschließlich dafür genutzt, um die Gebärfähigkeit zu bestimmen (und daraus folgend die Bestimmungen zur Verhütung) und nicht um die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteilnahmefähigkeit zu bestimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine Unterscheidung in der Fußnote „b“ in den Protokollabschnitten 2, 9.1.5 und 12.6.6 eingefügt, um klarzustellen, dass der vorzeitige Studienende-Besuch und das Angebot zur Aufnahme in den Beobachtungsarm der Studie 112 auch für Patienten Anwendung fand, die die Studie aus einem anderen Grund als das vorzeitige Studienende vorzeitig abgebrochen haben (d.h. nicht die vollen 24 Wochen Behandlung erhalten haben). • Im Protokollabschnitt 13.3.3.2.5 wurde eine weiterführende Klarstellung bezogen auf die statistische Kontrolle der gesamten Typ I Fehlerrate hinzugefügt, für den Fall, dass der Einschluss von Patienten vorzeitig aufgrund von Ergebnissen der geplanten Interimsanalyse gestoppt wurde.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlicher oder weiblicher Patient mit bestätigter Diagnose einer CF, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • ein Schweißchlorid-Wert ≥ 60 mmol/l mittels quantitativem Pilocarpin-Iontophorese Test <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 CF-verursachende Mutationen (alle wie dokumentiert in der Patientenakte) <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische sinopulmonale Erkrankung <ol style="list-style-type: none"> 2. Der Patient muss mindestens 1 Allel der R117H-CFTR Mutation aufweisen 3. FEV₁ in Prozent des Sollwerts bei Screening bezogen auf Alter, Geschlecht und Größe (Hankinson oder Wang Gleichungen): <ul style="list-style-type: none"> • 40% bis 90% bei Patienten ab 12 Jahren • 40% bis 105% bei Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen 6 und 11 Jahren</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Der Patient muss bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung und wo angebracht, beim Datum der Zustimmung, 6 Jahre oder älter sein 5. Mindestgewicht von 15 kg bei Screening 6. Negativer Serum-Schwangerschafts-Test bei gebärfähigen Frauen 7. Patienten mit Ergebnissen ohne klinisch signifikante Abnormalitäten bei Screening bezogen auf Blutwerte, Serumchemie, Gerinnung und Urinanalyse, die die Studiauswertung aus Sicht des Prüfarztes hätten beeinträchtigen können 8. Patienten, die aus Sicht des Prüfarztes fähig sind die Protokollvoraussetzungen, Beschränkungen und Angaben zu verstehen und zu befolgen und bei denen es wahrscheinlich ist, dass sie die Studie wie geplant komplett durchlaufen 9. Patienten, die sexuell aktiv sind: Männer, die ein Kind zeugen können und gebärfähige Frauen, müssen den Verhütungs-Voraussetzungen zugestimmt haben 10. Unterschriebene Einwilligungserklärung und falls angebracht unterschriebene Zustimmungserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CFTR-Genmutation, die zu einem CFTR-Kanal mit einem Gating-Defekt führt (d.h. jede einzelne der folgenden Mutationen: G551D, G178R, G551S, S549N, S549R, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D) 2. Erkrankung oder Verfassung, die aus Sicht des Prüfarztes die Studienergebnisse verfälschen könnten oder bei der die Verabreichung des Studienmedikaments eine zusätzliche Gefahr bedeutet 3. Akute obere oder untere Atemwegsinfektion, pulmonale Exazerbation oder Therapieänderung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(inklusive Antibiotika) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Patientinnen, die schwanger sind, planen schwanger zu werden, sich in der Stillzeit befinden oder nicht einverstanden sind Verhütungs-Anforderungen zu befolgen 5. Hämoglobin-Wert <10 g/dl bei Screening 6. Abnormale Leberfunktion bei Screening, definiert als ≥ 3 fache der Obergrenze des Referenzbereichs (ULN) bei 3 oder mehr der Folgenden: Serum Aspartat-Transaminase (AST), Serum Alanin-Transaminase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), Serum Alkalische Phosphatase (ALP), Gesamt Bilirubin 7. Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≤ 30 ml/min/1,73 m² (berechnet nach der <i>Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]</i> Studiengleichung) für Patienten älter als 18 Jahre; ≤ 45 ml/min/1,73 m² (berechnet nach der Counahan-Barratt-Gleichung) für Patienten zwischen 6 und 17 Jahren (inklusive) 8. Vorausgegangene hämatologische Transplantation oder Transplantation eines soliden Organs 9. Alkohol-, Medikamenten- oder illegaler Drogen-Missbrauch innerhalb von einem Jahr vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments) 10. Kolonisation mit Organismen bei Screening, die mit einer schnelleren Abnahme des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i>, <i>Mycobacterium abscessus</i>) 11. Andauernde Teilnahme in einer anderen therapeutischen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Medikamenten-Erprobungsstudie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von 30 Tagen vor Screening. Eine Auswasch-Periode von ≥ 5 terminalen Halbwertszeiten des vorherigen Prüfmedikaments oder 30 Tage, was immer länger dauert, müssen vor Screening vergangen sein</p> <p>12. Jegliche „nicht-CF-bezogene“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schwerwiegendes oder nicht-schwerwiegendes) Leiden (z.B. Gastroenteritis).</p> <p>13. Anwendung jeglicher Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A, inklusive Einnahme bestimmter pflanzlicher Medikamente (z.B. Johanniskraut) und Grapefruit/Grapefruit-Saft. Patienten müssen die Einnahme dieser Stoffe 14 Tage vor Tag 1 (erste Dosis des Studienmedikaments) gestoppt haben.</p> <p>14. Hinweise auf einen Katarakt oder eine Linsentrübung bei Screening</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische und multinationale Studie (27 Zentren in den Vereinigten Staaten und Großbritannien). Lead Investigator: Richard B. Moss, MD; Center of Excellence in Pulmonary Biology; Stanford University Medical Center; 770 Welch Road, Suite 350; Palo Alto, CA 94304 USA. Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated; 50 Northern Avenue; Boston, Massachusetts 02210, USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Ivacaftor 150 mg Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette) • Placebo-Tablette alle 12 Stunden (hellblaue, mit Wachs beschichtete Filmtablette)
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	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<p>Sekundäres Ziel: Untersuchung der Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen.</p> <p>Tertiäres Ziel: Charakterisierung der Plasma PK von Ivacaftor und dessen Metaboliten, Hydroxymethyl-Ivacaftor (M1) und Ivacaftor-Carboxylat (M6) bei Patienten mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation im CFTR-Gen im stabilen Zustand.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden keine relevanten Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es war geplant mindestens 40 und maximal 80 Patienten in die Studie aufzunehmen. Die Zahlen basieren auf Berechnungen zur statistischen Power (basierend auf den Ergebnissen früherer Studien und Angaben in der Literatur) sowie auf Machbarkeitskriterien bei dieser seltenen Erkrankung.</p> <p>Nach dem Erreichen der im Protokoll festgelegten Mindestanzahl an Patienten wurde die Studie vom Sponsor beendet und die Rekrutierung gestoppt als 70 Patienten randomisiert worden waren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren zwei Interimsanalysen geplant, weitere wurden nicht durchgeführt. Die erste betraf die Sicherheit bei den ersten 10 Patienten. Die zweite betraf die Sicherheit und Wirksamkeit. Sie war geplant für den Zeitpunkt, wenn 40 Patienten 8 Wochen der Behandlung durchlaufen haben und wurde tatsächlich durchgeführt als 44 Patienten 8 Wochen durchlaufen hatten. Die Daten lieferten keinen Grund, die Studie aufgrund der Wirksamkeit oder Sicherheit abubrechen.</p> <p>Sechs Wochen nach der zweiten Interimsanalyse wurde die Studie schließlich abgebrochen insbesondere aufgrund von Durchführbarkeitskriterien. Zu diesem Zeitpunkt waren 70 Patienten randomisiert. Darunter waren 8 Patienten, die zu diesem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt die volle Studiendauer von 24 Wochen nicht vollendet hatten. Diesen wurde die Teilnahme an einer offenen 2-Jahresstudie (VX12-770-112) angeboten. Diese 8 Patienten gingen mit ihren bis dato verfügbaren Daten in die Analyse der Studie VX11-770-110 ein.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Von Vertex computergenerierte Randomisierungscodes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1. Stratifizierung nach Alter (≥ 18 Jahre, 12 bis 17 Jahre [inklusive] und 6 bis 11 Jahre [inklusive]) und FEV ₁ -Schweregrad ($<70\%$, $\geq 70\%$ bis $\leq 90\%$, und $>90\%$).
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 Interactive Web Response Systems (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 Randomisierungs-Codes wurden von Vertex erstellt. In den Randomisierungsprozess waren 3 Biostatistiker involviert: Ein Studien-Biostatistiker, der bezogen auf den Behandlungscode verblindet war, ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht mit der Studie in Verbindung stand und ein unverblindeter Qualitätssicherungs (QS)-Statistiker. Der Studien-Biostatistiker erstellte die Spezifikation für die Randomisierung und die Probe-Randomisierungscodes, welche vom unverblindeten Biostatistiker überprüft und genehmigt wurden. Nach der Genehmigung generierte der unverblindete Biostatistiker die finale Randomisierungsliste. Der unverblindete QS Biostatistiker überprüfte und genehmigte die finale Randomisierungsliste. Der unverblindete Biostatistiker gab die finale Randomisierungsliste an den Dienstleister des Interactive Web Response System (IWRS) weiter. Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste wurde bei Vertex (in

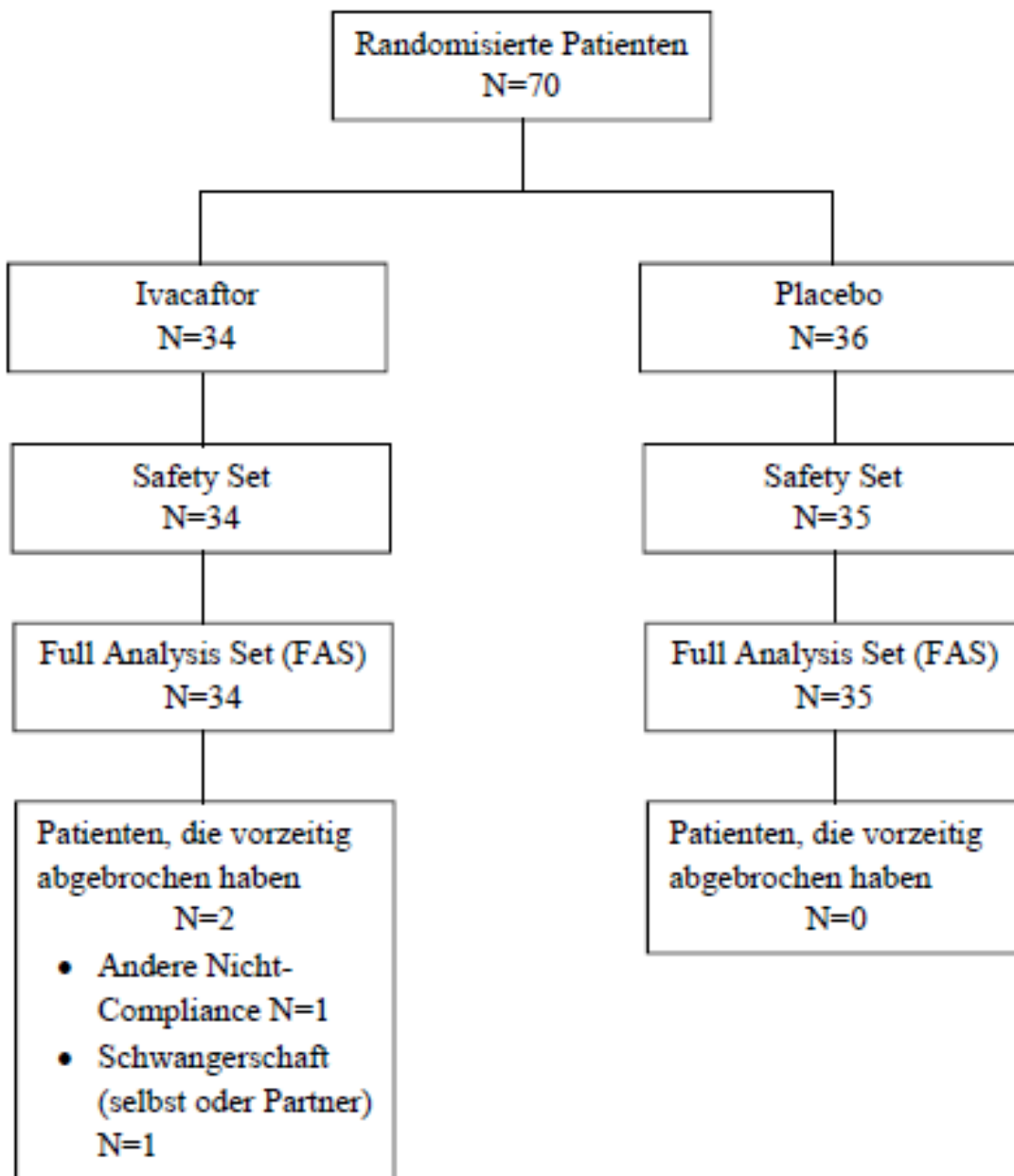
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einem versiegelten Umschlag mit Originalitätsverschluss) archiviert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d.h. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal wussten nicht, ob Ivacaftor oder Placebo verabreicht wurde. Lediglich aufgrund von Sicherheitsbedenken, Notfällen etc. konnte die Verblindung aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Beide Interventionen wurden oral als beschichtete Filmpille verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> Absolute Änderung des FEV₁% über 24 Wochen. <p>MMRM (Mixed Model for Repeated Measurements): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Alter und Baseline FEV₁% adjustiert.</p> <p>Sensitivitätsanalysen: Kovarianzanalyse (ANCOVA) mittels multipler Imputation basierend auf den Gründen für einen vorzeitigen Studienabbruch (dropout reason-based multiple imputation method); Pattern mixture analysis für den Behandlungseffekt basierend auf dem Muster für fehlende Werte (missing pattern); Nichtparametrischer stratifizierter Wilcoxon Rangsummentest</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Änderung des BMI im Studienverlauf (lineares gemischtes Modell) Änderung der Chloridkonzentration im Schweiß im Studienverlauf (MMRM) Änderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R im Studienverlauf (MMRM) Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Cox Regression)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>A priori waren Analysen des primären und der sekundären Endpunkte für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (6-11, 12-17, ≥ 18) • FEV₁% zu Studienbeginn (<70%, 70-90%, >90%) • Region (Nordamerika, Europa) • Geschlecht • Pseudomonas aeruginosa Infektion zu Studienbeginn (ja, nein) • Poly T Status (5T, 7T, 9T) • Änderung des FEV₁% über 24 Wochen bei den Ivacaftor-Patienten ($\geq 5\%$, <5%) [nur sekundäre Endpunkte] 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
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	<p>Siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Ivacaftor</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Randomisiert</td> <td>34</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>b) Safety Set</td> <td>34</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>c) FAS</td> <td>34</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>		Ivacaftor	Placebo	a) Randomisiert	34	36	b) Safety Set	34	35	c) FAS	34	35
	Ivacaftor	Placebo												
a) Randomisiert	34	36												
b) Safety Set	34	35												
c) FAS	34	35												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer: 24 Wochen (Behandlungsperiode)</p> <p>Beginn: 03.07.2012 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)</p> <p>Ende: 25.10.2013 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)</p>												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vorzeitig nach der zweiten (a priori geplanten) Interimsanalyse abgebrochen insbesondere aufgrund von Durchführbarkeitskriterien. Zu diesem Zeitpunkt waren 70 Patienten randomisiert. Darunter waren 8 Patienten, die zu diesem												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeitpunkt die volle Studiendauer von 24 Wochen nicht vollendet hatten. Diesen wurde die Teilnahme an einer offenen 2-Jahresstudie (VX12-770-112) angeboten. Diese 8 Patienten gingen mit ihren bis dato verfügbaren Daten in die Analyse der Studie VX11-770-110 ein (s. Item 7b).
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4 (Anhang): Flow-Chart des Patientenflusses der Studie VX11-770-110



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 ggf., 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 (z. B. 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 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX11-770-110

Studie: VX11-770-110

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX11-770-110	A
Beschreibung der Randomisierung und Verblindung durch den pharmazeutischen Unternehmer	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:

Die Studie war zentral randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch validierte Software, die Geheimhaltung der Zuteilung war bis zum Ende der Studiendauer gewährleistet.

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:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen.
Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war während der gesamten Studiendauer verblindet für alle beteiligten Personen.
Weder Patient noch die behandelnden Personen hatten Kenntnis der zugeteilten Behandlung.

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:

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen generierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war während der gesamten

Studiendauer weder dem Patient noch dem Behandler bekannt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX11-770-110 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atemwegssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen**

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Fragebögen des CFQ-R wurden von den Patienten ausgefüllt, die keine 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:

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potentiellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen**
- **Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) über 24 Wochen**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Mittlere Anzahl an Tagen mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Morbidität: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß über 24 Wochen**

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt (teilweise unter Mitwirkung des Patienten, wie z.B. bei der Lungenfunktionsmessung) erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte. Der Patient war ebenfalls während der gesamten Studiendauer vollständig bezüglich seiner Studienmedikation verblindet.

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:

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potentiellen Verzerrung führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:**

- **Mortalität über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Studienabbruch führten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen**

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden vom behandelnden Arzt erhoben, der keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatte.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Für diese Endpunkte liegen keine Aspekte vor, die zu einer potentiellen Verzerrung führen könnten.

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 (z. B. 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 (z. B. 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 (z. B. 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 bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. 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 (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. 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 bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. 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:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. 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 (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. 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, z. B. 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.
- Ggf. 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 ggf. 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

z. B.

- 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 (z. B. 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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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 (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. 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 (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. 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 (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen 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 (u. a. 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

z. B.

- *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 i. d. R. 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:
