

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ivacaftor (Kalydeco™)*

Vertex Pharmaceuticals

**Modul 4A**

*Zystische Fibrose*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.08.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik .....	24
4.2.1 Fragestellung .....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	26
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	50
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	58
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	59
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	60
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ – RCT.....	60
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ – RCT.....	66
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ – RCT .....	71

4.3.1.3.1.4	Endpunkt „Gesamtstage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ – RCT .....	76
4.3.1.3.1.5	Endpunkt „Gesamtstage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ – RCT .....	79
4.3.1.3.1.6	Endpunkt „Gesamtstage der Therapie mit intravenösen Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ – RCT .....	82
4.3.1.3.1.7	Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48“ – RCT .....	85
4.3.1.3.1.8	Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48“ – RCT .....	95
4.3.1.3.1.9	Endpunkt „Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48“ – RCT .....	105
4.3.1.3.1.10	Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf“ – RCT .....	108
4.3.1.3.1.11	Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48“ – RCT.....	119
4.3.1.3.1.12	Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ – RCT .....	125
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	140
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	145
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	148
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	148
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	148
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	148
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	149
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	149
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	151
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	152
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	152
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	152
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	153
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	153
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	154
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	154
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	155
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	157
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	159
4.3.2.3.3.1	Endpunkt „Anzahl und Dauer pulmonaler Exazerbationen“ – weitere Untersuchungen .....	159
4.3.2.3.3.2	Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; BMI)“ – weitere Untersuchungen .....	162
4.3.2.3.3.3	Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R“ – weitere Untersuchungen .....	167

4.3.2.3.3.4	Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)“ – weitere Untersuchungen .....	170
4.3.2.3.3.5	Endpunkt „Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor“ - weitere Untersuchungen .....	173
4.3.2.3.3.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	183
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	183
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	184
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	184
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	185
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	186
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	186
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	201
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	201
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	202
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	202
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	202
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	209
4.7	Referenzliste.....	210
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>218</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>220</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>		<b>223</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>		<b>224</b>
<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>		<b>225</b>
<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>		<b>226</b>
<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>301</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien zum Zusatznutzen von Ivacaftor .....	16
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien zum Zusatznutzen von Ivacaftor .....	26
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – demografische Parameter .....	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Parameter .....	55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen - Patientendispositionen .....	56
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-13: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel* .....	60
Tabelle 4-14: Matrix der weiteren Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel* .....	60
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ .....	61
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-17: Rate ohne pulmonale Exazerbationen in Studie VX08-770-102 bis Woche 48, <i>Full Analysis Set</i> .....	65
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ .....	67
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67

Tabelle 4-20: Rate ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen, in Studie VX08-770-102 bis Woche 48, <i>Full Analysis Set</i> .....	69
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ .....	72
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-23: Rate ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen, in Studie VX08-770-102 bis Woche 48, <i>Full Analysis Set</i> .....	74
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt „Gesamtstage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ .....	77
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtstage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	77
Tabelle 4-26: Gesamtstage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48 in Studie VX08-770-102, Mittelwert (Standardabweichung) [Tage] .....	78
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt „Gesamtstage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ .....	80
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtstage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-29: Gesamtstage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen, bis Woche 48 in Studie VX08-770-102, Mittelwert (Standardabweichung) [Tage] .....	81
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt „Gesamtstage der Therapie mit intravenösen Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ .....	83
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtstage der Therapie mit intravenösen Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-32: Gesamtstage mit pulmonalen Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten, bis Woche 48 in Studie VX08-770-102, Mittelwert (Standardabweichung) [Tage] .....	84
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absult; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48“ .....	86
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absult; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts (absult; z-Wert des BMI)" aus Studie VX08-770-102 .....	88
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absult; z-Wert des BMI)“ aus Studie VX08-770-103 .....	92
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48“ .....	96

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-39: Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R " im Verlauf der Studie VX08-770-102.....	98
Tabelle 4-40: Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R" im Verlauf der Studie VX08-770-103.....	100
Tabelle 4-41: Sensitivitätsanalysen für die „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R“ bis Woche 24.....	103
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48“.....	105
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf“.....	109
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtveränderung bis Woche 24).....	111
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel pro Woche bis Woche 48.....	112
Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt " Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)“ bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48“.....	119
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-51: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l] in den Wochen 24 und 48 anhand des <i>Full Analysis Sets</i> .....	121
Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalysen zur Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l] bis Woche 24 anhand des <i>Full Analysis Sets</i> .....	124
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“.....	126
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-55: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für die Studien VX08-770-102 und -103.....	127

Tabelle 4-56: Gepoolte Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse der Studien VX08-770-102 und -103.....	129
Tabelle 4-57: Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term in Woche 48 aus Studie VX08-770-102, Safety Set.....	130
Tabelle 4-58: Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term in Woche 48 aus Studie VX08-770-103, Safety Set.....	135
Tabelle 4-59: Gepoolte Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in Woche 48 aus den Studie VX08-770-102 und -103, Safety Sets .....	138
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen der primären und sekundären Endpunkte in Studie VX08-770-102 .....	141
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen der primären und sekundären Endpunkte in Studie VX08-770-103 .....	143
Tabelle 4-62: Wirkung von Ivacaftor nach Ergebnissen der Endpunkte in den Studien VX08-770-102 und -103 .....	145
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	149
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	149
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	150
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	150
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	151
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	153
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	153
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	154
Tabelle 4-71: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-72: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-73: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-74: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Tabelle 4-75: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Tabelle 4-76: Operationalisierung von Endpunkt „Anzahl und Dauer pulmonaler Exazerbationen“ – weitere Untersuchungen .....	160

Tabelle 4-77: Ergebnisse für pulmonale Exazerbationen aus der Open-Label Erweiterungphase bis Woche 96 .....	161
Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“ .....	162
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	163
Tabelle 4-80: Veränderung der Körpergewichts relativ zum Ausgangswert in der Open-Label-Erweiterungsphase .....	163
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R“ .....	167
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Tabelle 4-83: Veränderung der Punktzahl im CFQ-R (Domäne "Atmungssystem") in der Open-Label Erweiterungphase. ....	168
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %)“ .....	170
Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %)“ .....	170
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Tabelle 4-87: Ergebnisse für das FEV <sub>1</sub> % aus der Open-Label Erweiterungphase bis Woche 96.....	171
Tabelle 4-88: Operationalisierung von „Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor“ .....	173
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Tabelle 4-90: Cox-proportionales Hazardsmodell der zystischen Fibrose, entwickelt anhand Daten der Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry der USA, 1993 nach Liou et al. (51). ....	178
Tabelle 4-91: Entwicklung von Risikofaktoren mit der Zeit im Basisszenario. ....	180
Tabelle 4-92: Multiple logistische Regression des 5-Jahres-Überlebens inklusive der vier signifikant mit dem 5-Jahres-Überleben assoziierten Parameter aus Buzzetti et al. (53) .....	182
Tabelle 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	186
Tabelle 4-94: Matrix zur Beurteilung des Gesamtausmaßes des Zusatznutzens der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber der <i>Best Supportive Care</i> .....	201

Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	201
Tabelle 4-96: Modelle mit FEV1% als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose .....	206
Tabelle 4-97 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	224
Tabelle 4-98 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	225
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-770-102.....	227
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-770-103.....	255
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX08-770-102.....	301

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Abbildung 2: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 48.....	64
Abbildung 3: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 24.....	64
Abbildung 4: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die zur Krankenhauseinweisung führte, in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 48 .....	69
Abbildung 5: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden musste, in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 48 ....	74
Abbildung 6: Absolute Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert in Studie VX08-770-102 bis Woche 48. ....	90
Abbildung 7: Altersabhängige z-Werte des BMI zwischen Studienbeginn und Woche 48 in den Studien VX08-770-102 und -103; MW: Mittelwert; SFM: Standardfehler des Mittelwerts .....	95
Abbildung 8: Mittlere Veränderung der Punktzahl im CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“), in den Studien VX08-770-102 und -103 .....	104
Abbildung 9: Absolute Veränderung des FEV <sub>1</sub> % zwischen Studienbeginn und Woche 48 in den Studien VX08-770-102 und -103; MW: Mittelwert; SFM: Standardfehler des Mittelwerts .....	117
Abbildung 10: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß in den Studien VX08-770-102 und -103 .....	125
Abbildung 11: Gepoolte Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse aus den Studien VX08-770-102 und -103 .....	139
Abbildung 12: Mittleres Gewicht in Studie VX08-770-102 bis zum Ende der Open-Label Erweiterungsphase (Woche 96) .....	165
Abbildung 13: Mittleres Gewicht in Studie VX08-770-103 bis zum Ende der Open-Label Erweiterungsphase (Woche 96) .....	165
Abbildung 14: Absolute Veränderung des mittleren BMI in Studie 102 bis zum Ende der Open-Label Erweiterungsphase (Woche 96) .....	166
Abbildung 15: Absolute Veränderung des BMI in Studie VX08-770-103 bis zum Ende der Open-Label Follow-up Phase (Woche 96).....	166
Abbildung 16: Mittelwert des FEV <sub>1</sub> % in Studie VX08-770-102 bis zum Ende der Open-Label Erweiterungsphase .....	172
Abbildung 17: Mittelwert des FEV <sub>1</sub> % in Studie 103 und der Open-Label Erweiterungsphase .....	173
Abbildung 18: Überleben der Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland zwischen 1995 und 2006 (10). ....	175

Abbildung 19: An eine <i>Weibull</i> -Funktion angeglichenen Werte der deutschen Überlebenskurven. Blaue Linie: Repräsentiert die in Abbildung 18 dargestellten Überlebenskurven. Die schwarze Kurve bezeichnet die angeglichene <i>Weibull</i> -Kurve. Der rote Punkt steht für den Medianschätzer des Überlebens, wie es vom deutschen CF-Register angegeben wurde (41,7 Jahre). <i>Weibull</i> -Gleichung: $S(a) = \exp(-0,00020303 \cdot (a-1)^2,1951)$ , wobei $a$ das Lebensalter eines Individuums bedeutet.....	176
Abbildung 20: Hazard-Funktion für deutsche Patienten mit CF.....	177
Abbildung 21: Schätzung der Verringerung des Hazards durch einen Anstieg des FEV <sub>1</sub> % um 10,5%, einen Anstieg des altersabhängigen z-Werts des Körpergewichts um 0,32 und eine Verringerung der jährlichen Exazerbationszahl um 0,8. ....	179
Abbildung 22: Überlebenskurven für die im Text genannten Beispiele.....	180
Abbildung 23: Schätzung der verbleibenden Lebenszeit in Jahren bei 206 G551D-positiven Patienten mit zystischer Fibrose als Funktion der Kovariaten-Progression. Blaue horizontale Linien: unteres und oberes Quartil, rote horizontale Linie: Median. Schwarze horizontale Linien: kleinste und größte Messwerte. Erläuterungen zu den Szenarien im Text.....	181
Abbildung 24: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 48.....	188
Abbildung 25: Altersabhängige z-Werte des BMI zwischen Studienbeginn und Woche 48 in den Studien VX08-770-102 und -103; MW: Mittelwert; SFM: Standardfehler des Mittelwerts .....	190
Abbildung 26: Mittlere Veränderung der Punktzahl im CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“) in den Studien VX08-770-102 und -103 .....	192
Abbildung 27: Absolute Veränderung des FEV <sub>1</sub> % zwischen Studienbeginn und Woche 48 in den Studien VX08-770-102 und -103; MW: Mittelwert; SFM: Standardfehler des Mittelwerts .....	193
Abbildung 28: Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß relativ zum Ausgangswert in den Studien VX08-770-102 und -103 .....	194
Abbildung 29: Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse aus den Studien VX08-770-102 und -103 .....	195
Abbildung 30: Subgruppenanalysen der Wirksamkeit von Ivacaftor bezüglich des FEV <sub>1</sub> % aus den Studien VX08-770-102 und -103.....	196
Abbildung 31: Schätzung der verbleibenden Lebenszeit in Jahren von G551D-positiven Patienten mit zystischer Fibrose als Funktion der Kovariaten-Progression. Blaue horizontale Linien: unteres und oberes Quartil, rote horizontale Linie: Median. Schwarze horizontale Linien: maximaler und minimaler Wert.....	198
Abbildung 32: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre.....	204
Abbildung 33: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom FEV <sub>1</sub> % .....	205
Abbildung 34: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom größenabhängigen Gewicht .....	207

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ANCOVA	Kovarianzanalyse (engl. <i>analysis of covariance</i> )
BMI	Body-Mass-Index
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CF	Zystische Fibrose (engl. <i>cystic fibrosis</i> )
CFQ-R	<i>Cystic fibrosis questionnaire - revised</i>
CFRD	<i>Cystic Fibrosis Related Diabetes</i>
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Endpunkt
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FEV <sub>1</sub>	Forciertes Einsekundenvolumen (engl. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
FEV <sub>1</sub> %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRQOL	<i>Health-related quality of life</i>
IVRS	<i>Interactive voice response system</i>
IWRS	<i>Interactive web response system</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
LS	<i>Least squares</i>
MCID	<i>Minimal clinically important difference</i>

MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed effects model for repeated measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
OR	<i>Odds ratio</i>
PMM	Pattern-Mixture-Modell
PRO	<i>Patient-reported outcome</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	<i>Randomized Controlled (Clinical) Trial</i>
RR	<i>Relative Risk</i>
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i> )
SFM	Standardfehler des Mittelwerts
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl. <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
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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Die Ursache der zystischen Fibrose liegt in einer Fehlfunktion des *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)-Proteins. Diese geht auf eine Mutation im CFTR-Gen zurück und führt zu einer Störung des Transports von Chloridionen durch Chloridkanäle, welches wiederum die Sekrete aller exokrinen Drüsen des Körpers verändert.. Bei Patienten mit CF führt die so verminderte Transportfähigkeit von Chloridionen durch die Zellmembran dazu, dass die Sekrete exokriner Drüsen mit höherer Chlorid-Konzentration und verringertem Wassergehalt ausgeschieden werden. Die Konsequenzen sind zähflüssige Sekrete, die sich in pulmonalen sowie extrapulmonalen Organsystemen anhäufen. Die mit CF assoziierte Lungenerkrankung ist die schwerwiegendste Manifestation der CF. Sie führt zu chronischem Husten, bakteriellen Infektionen, rezidivierenden Pneumonien und Bronchiektasen. Die resultierenden Entzündungsreaktionen führen zur Vernarbung der Atemwege und letzten Endes zu einem progressiven und permanenten Verlust der Lungenfunktion bis hin zur respiratorischen Insuffizienz. Zudem manifestiert sich die CF auch in extrapulmonalen Organen, allen voran das Pankreas, bei dem eine Insuffizienz mit einer Malabsorptionsstörung einhergeht.

Der Fokus derzeit verfügbarer pharmakologischer Behandlungsstrategien bei CF liegt in der symptomatischen Behandlung der Erkrankung, d. h. in der Therapie der Atemwegsinfekte, der Mobilisierung viskösen Schleims und der Bekämpfung möglicher Nährstoffdefizite. Es besteht zwar eine zunehmende Zahl an Therapieoptionen für die mit CF assoziierte Lungenerkrankung, diese gehen aber auch mit einer hohen Belastung für die Patienten einher. Über eine für CF spezifische Zulassung verfügt nur eine vergleichsweise geringe Zahl an empfohlenen pharmakologischen Behandlungsoptionen. Davon zielt keine auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins ab, dem die Pathophysiologie der CF zugrunde liegt. Im Gegensatz dazu moduliert Ivacaftor die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine und erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die von diesem Protein gebildeten Kanäle im offenen Zustand vorliegen. Damit stellt Ivacaftor die erste und einzige pharmakologische Therapieoption zur Behandlung der Ursache der zystischen Fibrose dar.

Aufgrund der geringen Inzidenz dieser Erkrankung in der Bevölkerung handelt es sich bei der CF um ein seltenes Leiden. Dieser Sachverhalt wurde am 08. Juli 2008 von der *European Medicines Agency* (EMA) unter der *orphan decision number* EU/3/08/556 bestätigt. Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach §35a SGB V, geregelt in §12, Absatz 1, Satz 1, gilt der Zusatznutzen von Ivacaftor daher durch die Zulassung als belegt. Grundlage dazu bilden die Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103, d. h. der Zusatznutzen der Gabe von 150mg Ivacaftor gegenüber Placebo anhand von Patienten im Alter von 6-11 Jahren sowie im Alter von 12 Jahren und älter ist nachgewiesen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur *Best Supportive Care* im Hinblick auf Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Behandlung von

- Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, welche die G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen sowie Patienten mit CF im Alter von mindestens 12 Jahren, welche die G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen.

#### **Datenquellen**

Gemäß §12 Verfo gilt der Zusatznutzen für Ivacaftor als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die Zulassung als belegt. Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte auf Grundlage der Zulassungsstudien zu Ivacaftor. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird gegenüber der alleinigen Therapie mit der *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet.

Zu Erfassung sämtlicher Studiendaten im Indikationsgebiet von Ivacaftor wurde neben einer Recherche in den geläufigen Publikationsdatenbanken eine Studienregistersuche nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den gängigen Studienregistern durchgeführt.

#### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Es wurden folgende Einschlusskriterien für die Aufnahme von Studien in das vorliegende Nutzendossier definiert:

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien zum Zusatznutzen von Ivacaftor

<b>Kriterium</b>	<b>Bedingung</b>
Patientenpopulation	An CF leidende Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit der G551D-Mutation auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens
Intervention	Behandlung mit Ivacaftor
Kontrollgruppe	Behandlung mit Placebo unter zeitgleicher Therapie mit <i>Best Supportive Care</i>
Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientenrelevante Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen als Morbiditätsfaktor</li> <li>○ Veränderung des Körpergewichts (absolut, normalisiert als z-Wert des BMI) als Morbiditätsfaktor</li> <li>○ Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</li> </ul> </li> <li>▪ Supportive Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Forciertes Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>), ausgedrückt als prozentualer Anteil am erwarteten Normalwert (FEV<sub>1</sub>%) als Surrogatendpunkt für die Mortalität bei CF</li> <li>○ Veränderung des Körpergewichts (absolut, normalisiert als z-Wert des BMI) als Surrogatendpunkt für die Mortalität bei CF</li> <li>○ Chloridkonzentration im Schweiß als Marker für das</li> </ul> </li> </ul>

	Ausmaß eines Gating-Defekts im CFTR-Gen
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien Open-Label Studien als Erweiterungsphase an gesichtete RCT
Publikationstyp	Vollständige Publikation gemäß CONSORT-Statement oder Studienbericht

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

Die Methoden zur Bewertung der Aussagekraft bestanden in der Extraktion der Studiendaten, Prüfung der Studienmethodik hinsichtlich Qualitätskriterien nach CONSORT-Statement und der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studienergebnisse aus randomisierten klinischen Studien. Die Extraktion der Studien erfolgte anhand der Anforderung des CONSORT-Statements. Dabei wurden die Studienpopulationen anhand demografischer Daten (Alter, Geschlecht, Körpergewicht) und krankheitsspezifischer Parameter zu Studienbeginn (Lungenfunktion, Lebensqualität, CFTR-Funktion) sowie die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

Pulmonale Exazerbationen, das Körpergewicht und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gingen als Parameter für die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ein. Pulmonale Exazerbationen wurden in Form ereignisfreier Intervalle und der Ereignisdauern (Gesamttag) quantifiziert. Insbesondere wurden dabei pulmonale Exazerbationen identifiziert, die zur Krankenhauseinweisung bzw. zur Gabe intravenöser Antibiotika führten. Das Körpergewicht wurde als Absolutwert erfasst, sowie zur Entzerrung als z-Werte des Body-Mass-Index (BMI) normiert. Der Fragebogen „*Cystic fibrosis questionnaire – revised*“ wurde verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ zu erheben. Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Ivacaftor wurden unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Desweiteren dienten die Variablen forciertes Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>%) sowie das Körpergewicht als Surrogatparameter für die Mortalität. Dem Körpergewicht kam demnach eine doppelte Funktion zu: zum einen als Morbiditätsparameter für die Beurteilung eines Entwicklungsdefizits besonders bei Kindern und Heranwachsenden und zum anderen als Surrogatparameter für die Mortalität. Die Chloridkonzentration im Schweiß wurde gemessen, um einen Nachweis für den Effekt von Ivacaftor auf das funktionsgestörte CFTR-Kanalprotein zu erbringen und diente als supportiver Parameter.

Für die oben genannten Variablen wurde jeweils die Veränderung im Studienverlauf gemessen. Anhand dieser Daten wurden statistische Vergleiche zwischen der aktiven Therapie mit *Best Supportive Care* plus Ivacaftor und *Best Supportive Care* plus Placebo angestellt.

Das Verzerrungspotenzial der Studien wurde entsprechend sowohl studienübergreifend als auch nach diesen Endpunkten getrennt untersucht. Dieses Prozedere entspricht der

Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vom 20. Januar 2011.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die hier vorgenommene Zusammenfassung basiert auf den Ergebnissen der beiden Zulassungsstudien zu Ivacaftor. Diese Studien wurden an Patienten mit CF vorgenommen, welche die G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen trugen. Die Studie VX08-770-102 schloss dabei 167 Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren ein, während sich die Studie VX08-770-103 auf 52 Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren konzentrierte. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit zweimal täglich 150mg Ivacaftor gegenüber Placebo über eine 24-wöchige Behandlungsphase mit einer 48-wöchigen Erweiterungsphase untersucht.

Desweiteren wurde die Studie VX08-770-105 eingeschlossen, denn diese stellt die Open-Label Erweiterungsphase der Studien 102 und 103 dar und führt die Behandlung der Patienten aus diesen Studien bis zu Woche 96 fort.

#### Inzidenz und Dauer pulmonaler Exazerbationen (Morbiditätskriterium)

Die Rate der Patienten ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 48 für **Studie VX08-770-102** betrug 67% in der Ivacaftorgruppe und 41% in der Placebogruppe. Dies bedeutet für die Ivacaftorgruppe eine signifikante Risikoreduktion für pulmonale Exazerbationen von 54,5% (*Hazard Ratio*: 0,455; 95%-iges Konfidenzintervall: 0,282-0,733;  $P=0,0012$ ). Ähnliche Ergebnisse bestanden bezüglich des Risikos pulmonaler Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten (Risikoreduktion um 66,5% ( $P=0,0035$ )) und bezüglich des Risikos pulmonaler Exazerbationen, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten (Risikosenkung um 59%;  $P=0,0066$ ).

Auch bezüglich der Dauer pulmonaler Exazerbationen zeigte sich ein ähnliches Bild: Unter Ivacaftor erlitten die Patienten bis zum Ende der Woche 48 im Mittel 13,5 Tage lang pulmonale Exazerbationen, in der Placebogruppe belief sich diese Zahl auf 36,6 Tage ( $P=0,0007$ ). Zudem mussten die mit Ivacaftor behandelten Patienten wegen pulmonaler Exazerbationen weniger lange im Krankenhaus verbleiben als die mit Placebo behandelten: 3,92 Tage vs. 4,15 Tage ( $P=0,0276$ ). Noch deutlicher wurde der Behandlungsvorteil von Ivacaftor beim Vergleich der Therapiedauer unter intravenösen Antibiotika: Diese war unter Ivacaftor kürzer (6,86 Tage) als unter Placebo (11,03 Tage,  $P=0,0183$ ).

In **Studie VX08-770-103** traten bis Woche 24 bei zu wenigen Patienten pulmonale Exazerbationen auf, um einen sinnvollen Gruppenvergleich durchführen zu können.

Entsprechend besteht ein erheblicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich der Rate und Dauer pulmonaler Exazerbationen für Patienten im Alter von 12 Jahren und älter.

#### Veränderung des Körpergewichts im Studienverlauf (Morbiditätskriterium sowie Surrogatparameter für die Mortalität)

Das Körpergewicht wurde sowohl als Absolutwert in kg angegeben als auch normalisiert in Form des BMI sowie als altersabhängige z-Werte des Körpergewichts und des BMI. Als zusammenfassende Darstellung werden an dieser Stelle die Ergebnisse bezüglich der z-Werte des BMI dargestellt. Dabei handelt es sich um den aussagekräftigsten Parameter, denn der z-Wert verbessert sich nur, wenn sowohl Gewicht als auch Körpergröße zunehmen. Die vollständige Analyse aller Parameter für diesen Endpunkt befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.7.

Für die 47 Patienten in Studie VX08-770-102 im Alter von  $\leq 20$  Jahren wurden mittels der Wachstumstabellen der *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) die altersabhängigen z-Werte des BMI berechnet. Nach 24 Behandlungswochen betrug die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des BMI in der Ivacaftorgruppe 0,2989 Punkte im Vergleich zu -0,0441 Punkte in der Placebogruppe (Behandlungsunterschied: 0,3431 Punkte; 95%-iges KI: 0,1419-0,5443;  $P=0,0010$ ). Die adjustierte mittlere Zunahme der z-Werte in der Ivacaftorgruppe übertraf diejenige der Placebogruppe auch in Woche 48 (0,2491 vs. -0,0765 Punkte; Behandlungsunterschied: 0,3256 Punkte; 95%-iges KI: 0,0015-0,6497;  $P=0,0490$ ).

Für die Patienten in der Studie VX08-770-103 wurden mittels der Wachstumstabellen des *National Centers for Health Statistics* die altersabhängigen z-Werte des BMI berechnet. Nach 24 Behandlungswochen betrug die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des BMI in der Ivacaftorgruppe 0,3046 Punkte im Vergleich zu -0,0330 Punkten in der Placebogruppe (Behandlungsunterschied: 0,3376 Punkten; 95%-iges KI: 0,1607-0,5144;  $P<0,0001$ ). Die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des BMI in der Ivacaftorgruppe übertraf diejenige der Placebogruppe auch in Woche 48 (0,2788 vs. -0,1755 Punkte; Behandlungsunterschied: 0,4543 Punkte; 95%-iges KI: 0,2575-0,6511;  $P<0,0001$ ).

In beiden Studien nahmen die z-Werte in Woche 48 relativ zum Ausgangswert in den Ivacaftorgruppen substantiell zu, verschlechterten sich aber in den Placebogruppen.

Gemäß der Ernährungsrichtlinien für Patienten mit CF sind diese ausgeprägten Unterschiede der nach Alter adjustierten Parameter für den Ernährungszustand über die 50. Perzentile (z-Wert von 0) hinaus klinisch wertvolle Ergebnisse (1). Sie weisen einen für Kinder normalen Ernährungszustand aus, der zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann. Dies bedeutet, dass die mit Ivacaftor behandelten Patienten ein für ihr Alter im Mittel angemesseneres Gewicht erreichten, während die Patienten ohne Therapie mit Ivacaftor weiter untergewichtig blieben, welches einen Hinweis auf eine mögliche Entwicklungsstörung darstellt. Entsprechend besteht ein erheblicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich des Ernährungszustandes.

#### Veränderung der Lebensqualität (gemessen als Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R und des Gesamtindex auf dem EQ-5D) im Studienverlauf

Bis Woche 24 zeigte sich für **Studie VX08-770-102** im Vergleich zum Ausgangswert in der Ivacaftorgruppe eine Verbesserung der CFQ-R-Punktzahl, gepoolt für Kinder und

Teenager/Erwachsene, von 5,97 Punkten gegenüber einer Verschlechterung in der Placebogruppe von -2,10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert (Behandlungsunterschied: 8,08 Punkte; 95%-iges KI: 4,73-11,42;  $P < 0,0001$ ). Die Ergebnisse für Teenager/Erwachsenen alleine waren mit denjenigen der Punktzahlen der Kinder vergleichbar, der Behandlungseffekt betrug 7,07 Punkte (95%-iges KI: 3,66-10,46) und war ebenfalls statistisch signifikant ( $P < 0,0001$ ). Die Ergebnisse in Woche 48 betragen: 5,94 Punkte vs. -2,65 Punkte bezüglich der gepoolten Daten für Kinder und Teenager/Erwachsene (Behandlungsunterschied: 8,60 Punkte; 95%-iges KI: 5,32-11,87;  $P < 0,0001$ ). Die Ergebnisse für Teenager/Erwachsenen alleine waren mit denjenigen der Punkte mit den Kindern vergleichbar (Behandlungseffekt: 7,59 Punkte; 95%-iges KI: 4,28-10,90;  $P < 0,0001$ ).

Auf dem EQ-5D betrug der geschätzte Behandlungseffekt nach 24 Wochen 0,019 Punkte (95%-iges KI: 0,002; 0,036) zugunsten von Ivacaftor. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $P = 0,0320$ ), genauso nach 48 Wochen: 0,002 Punkte vs. -0,017 Punkte, Behandlungseffekt = 0,018 Punkte (95%-iges Konfidenzintervall: 0,002; 0,035;  $P = 0,0305$ ).

Im Rahmen der Studie **VX08-770-103** war der adjustierte mittlere Unterschied der Punktzahl im CFQ-R in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert war für Kinder in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (6,31 vs. 0,25 Punkte; Behandlungsunterschied: 6,06 Punkte; 95%-iges KI: -1,41-13,53;  $P = 0,1092$ ). Auch der adjustierte mittlere Unterschied der Punktzahl im CFQ-R in Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert war für Kinder in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (6,06 vs. 1,00 Punkte; Behandlungsunterschied: 5,06 Punkte; 95%-iges KI: -1,64-11,76;  $P = 0,1354$ ).

Der adjustierte mittlere Unterschied der Punktzahl im CFQ-R in Woche 24 relativ zum Ausgangswert war für die Befragung der Eltern/Betreuer in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (4,88 vs. -1,05 Punkte; Behandlungsunterschied: 5,93 Punkte; 95%-iges KI: 0,50-11,36;  $P = 0,0330$ ). Auch der adjustierte mittlere Unterschied der Punktzahl im CFQ-R in Woche 48 relativ zum Ausgangswert war für Kinder in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (3,69 vs. -1,19 Punkte; Behandlungsunterschied: 4,88 Punkte; 95%-iges KI: -0,44-10,20;  $P = 0,0713$ ). Der EQ-5D wurde in Studie VX08-770-103 nicht erhoben.

In der Literatur wird eine Differenz von mindestens 4 Punkten als klinisch relevant definiert. Diese wurde für beide Studien in allen Fragebögen sowohl in den Behandlungs- als auch in den Erweiterungsphasen erreicht. Dieser war jedoch für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren nicht statistisch signifikant. Entsprechend besteht ein erheblicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich Punktzahl im CFQ-R und damit bezüglich der Lebensqualität für Patienten im Alter von 12 Jahren und älter.

Veränderung des FEV<sub>1</sub>% gegenüber dem Ausgangswert im Studienverlauf (Surrogatparameter für die Mortalität)

Das Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>) quantifiziert den Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und stellt damit einen der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität bei CF dar (siehe Abschnitt 4.5.4). Die adjustierte, mittlere, absolute Veränderung des Anteils am Normalwert des FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub>%) war in **Studie VX08-770-102** bis Woche 24 in der Ivacaftorgruppe (10,3947%) größer als in der Placebogruppe (-0,1846%) und resultierte in einem Behandlungseffekt von 10,5794% zugunsten von Ivacaftor. Dieser setzte sich bis Woche 48 fort (9,4636% vs. -1,3821%) und war bezüglich der Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% in dieser Studie zu jedem Zeitpunkt signifikant (P<0,001). Auch in **Studie VX08-770-103** wurde eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% in der Ivacaftorgruppe ermittelt: 12,5787% im Vergleich zu 0,1275% in der Placebogruppe bis Woche 24 bei einem Behandlungseffekt von 12,4511%, ebenso bis Woche 48 (10,3907% vs. -0,3129%). Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und mit Placebo bezüglich der Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% waren in dieser Studie ebenfalls signifikant (P<0,05 in Woche 40, P<0,01 in Woche 48 und P<0,001 zu allen anderen Zeitpunkten).

Die Analyse des primären Endpunkts (absolute Veränderung des Anteils FEV<sub>1</sub>% am erwarteten Normalwert) zeigte in beiden Studien einen substanziellen und signifikanten Behandlungseffekt. Diese Verbesserungen der Lungenfunktion setzten rasch, bereits nach 15 Tagen ein und blieben bis Woche 48 stabil. Entsprechend besteht ein erheblicher Zusatznutzen der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo bezüglich der Lungenfunktion und damit der Mortalität.

Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß gegenüber dem Ausgangswert im Studienverlauf

Die adjustierte mittlere Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß war in **Studie VX08-770-102** bis Woche 24 für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe (-48,70 vs. -0,77mmol/l; Behandlungsunterschied: -47,93mmol/l; 95%-iges Konfidenzintervall [KI]: -51,34 bis -44,52; P<0,0001). Auch nach 48 Wochen war die adjustierte mittlere Veränderung des Chloridgehalts für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe (-48,65 vs. -0,58mmol/l; Behandlungsunterschied: -48,07mmol/l; 95%-iges KI: -51,47 bis -44,68; P<0,0001). Ebenso war in **Studie VX08-770-103** die adjustierte mittlere Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß bis Woche 24 für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe -55,53 vs. -1,21mmol/l; Behandlungsunterschied: 54,32mmol/l; 95%-iges KI: -61,83 bis -46,82; P<0,0001), und ebenso nach 48 Wochen (-56,04 vs. -2,57mmol/l; Behandlungsunterschied: -53,47mmol/l; 95%-iges KI: -60,92 bis -46,02; P<0,0001).

Die diagnostische Schwelle für den Befund „zystische Fibrose“ liegt bei einem Chloridgehalt 60mmol/l im Schweiß. Die meisten (ca. 75%) der mit Ivacaftor behandelten Patienten lagen nach der Therapie unterhalb dieses Wertes.

In beiden Studien trat die Verringerung des Chloridgehalts im Schweiß ab Tag 15 ein. Die Unterschiede der mittleren absoluten Veränderung des Chloridgehalts zwischen den Ivacaftor- und Placebogruppen setzten sich für jede weitere Messung fort. Die Konzentration von

Chloridionen im Schweiß dient als diagnostisches Werkzeug zur Ermittlung der CFTR-Funktion und erlaubt im Rahmen dieses Nutzendossiers die Feststellung, dass Ivacaftor die Funktion des CFTR-Proteins verbessert. Diese Tatsache spiegelt sich auch in der Verbesserung der Lungenfunktion wider.

#### Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

In der Ivacaftorgruppe traten wesentlich weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf als in der Placebogruppe (20 Patienten [24,1%] vs. 33 Patienten [42,3%]). In betreffenden Kategorien fallen gerade solche Ereignisse, die als Symptome der CF betrachtet werden, wie beispielsweise die mit CF assoziierte Lungenerkrankung. Unter der Therapie mit Ivacaftor wurden also gerade diese Symptome verbessert, so dass diese bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten seltener auftraten als bei den Patienten aus der Placebogruppe.

#### Subgruppenanalysen

Die Patienten in **Studie VX08-770-102** wurde in die Subgruppen Altersgruppe zu Studienbeginn (<18 und  $\geq$ 18 Jahre), Geschlecht, FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (<70% und  $\geq$ 70%) und geografische Region (Nordamerika, Australien und Europa) stratifiziert. Die Patienten in **Studie VX08-770-103** wurde in die Subgruppen Geschlecht (männlich und weiblich), FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (<70%, 70-90%, >90%,  $\leq$ 90%) und geografische Region (Nordamerika, Australien und Europa) differenziert. Die Wirksamkeit von Ivacaftor im Vergleich zu Placebo bezüglich der Lungenfunktion, des Gewichts und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund respiratorischer Symptome (CFQ-R) analysiert. Für Studie VX08-770-102 wurde zusätzlich das Auftreten pulmonaler Exazerbationen nach Subgruppen differenziert untersucht. Für die meisten Subgruppen ergab sich ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo, und in keiner der Subgruppen schnitten die Patienten in den Ivacaftorgruppen schlechter ab als in den Placebogruppen.

#### Open-Label Erweiterungsphase (Studie VX08-770-105)

Die Ergebnisse der Open-Label Erweiterungsstudie VX08-770-105 zeigten, dass das in den Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 verminderte Risiko, eine pulmonale Exazerbation zu erleiden, auch in den nachfolgenden Wochen (jeweils bis Woche 96 und 72) der Erweiterungsphase bestand. Weiterhin bestanden eine dauerhafte Normalisierung des Körpergewichts und damit eine Verringerung eines Wachstumsdefizits, dauerhafte Verbesserungen der Lebensqualität und eine dauerhaft verbesserte Lungenfunktion. Diese Ergebnisse sprechen für die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**

#### **Zusatznutzen**

Als Schlussfolgerung aus den Ergebnissen zum medizinischen Zusatznutzen wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* im Rahmen dieses Nutzendossiers insgesamt als erheblich quantifiziert. Dieses höchste Ausmaß

des Zusatznutzens ist aufgrund der Datenlage im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angebracht. Gerade im Hinblick auf die Tatsache, dass es sich bei Ivacaftor um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt, besteht ein einzigartiger und isoliert zu betrachtender Zulassungsstatus für Ivacaftor.

Im Gegensatz zu den verfügbaren pharmakologischen Interventionen mit einer Zulassung bei CF setzt die Behandlung mit Ivacaftor bei der aufgrund der G551D-Mutation bestehenden Fehlfunktion im CFTR-Protein an und führt zu einer breiten Palette von patientenrelevanten Verbesserungen: eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Normalisierung des Körpergewichts. Dabei handelt es sich um substanzielle und dauerhafte Verbesserungen pulmonaler und extrapulmonaler Parameter. Zusätzlich wurde eine Verbesserung der Lungenfunktion (in Form des FEV<sub>1</sub>%), dem stärksten Prädiktor der Mortalität bei CF-Patienten, nachgewiesen, zusammen mit einer korrespondierenden, beträchtlichen Verbesserung der CFTR-Funktion.

Insgesamt führte die Therapie mit Ivacaftor in einem Zeitraum von 24 Wochen zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion, zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen respiratorischer Symptome im CFQ-R-Fragebogen, zu einer statistisch signifikant und klinisch bedeutsam verbesserten Ernährungssituation sowie zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Reduktionen pulmonaler Exazerbationen. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist auch von einer geringeren Mortalität der mit Ivacaftor behandelten Patienten auszugehen, denn Lungenfunktion und Ernährungsstatus sind mit der Mortalität bei CF assoziiert, genauso wie die Frequenz pulmonaler Exazerbationen. Die nach der 24-wöchigen Behandlung mit Ivacaftor ermittelten Behandlungseffekte waren auch nach 48 Wochen noch als statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von Ivacaftor nachweisbar. Eine bedeutsame Verschlechterung der Wirksamkeit von Ivacaftor für bestimmte Subgruppen war nicht festzustellen. Das Auftreten von wenigen und moderaten unerwünschten Ereignissen unter der Behandlung mit Ivacaftor bestätigt die Verträglichkeit dieses Wirkstoffs. Die Halbierung der Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (darunter mit CF assoziierte Symptome) weist zudem auf die Wirksamkeit von Ivacaftor hin.

Entsprechend ist eine Therapie mit Ivacaftor sowohl für Kinder von 6-11 Jahren als auch für Kinder ab 12 Jahren und Erwachsene zur Behandlung der zystischen Fibrose beim Vorliegen einer G551D-Mutation im CFTR-Gen indiziert. Diese kausal am funktionsgestörten CFTR-Protein ansetzende Behandlung führt bei dieser Patientenpopulation zu einem erheblichen, zusätzlichen patientenrelevanten Nutzen gegenüber einer alleinigen Behandlung mit *Best Supportive Care*.

## 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

*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 Ursache der zystischen Fibrose ist eine Mutation im *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*-Gen, die zu einer Fehlfunktion von Chloridkanälen führt und die Sekrete aller exokriner Drüsen des Körpers verändert (2). Die zugrunde liegenden Mutationen führen entweder zur fehlerhaften Faltung des CFTR-Proteins, das dadurch nicht mehr in die Zellmembran eingebaut werden kann, oder zu einer veränderten Funktionsweise, wodurch der Transport von Chloridionen durch den aus CFTR-Proteinen gebildeten Kanal gestört wird (3). Das Krankheitsbild der CF manifestiert sich nach autosomal-rezessivem Vererbungsmuster. Bei Patienten mit CF führt die verminderte Transportfähigkeit von Chloridionen durch die Zellmembran dazu, dass die Sekrete exokriner Drüsen eine höhere Chlorid-Konzentration aufweisen. Der daraus resultierende geringe Wassergehalt des Sekretes verändert dessen Zusammensetzung zusätzlich (4). Die Konsequenz sind zähflüssige Sekrete in Bronchien, Pankreas, Galle, Geschlechtsdrüsen und Dünndarm, die wiederum Funktionsstörungen mannigfacher Art in den betroffenen Organen zur Folge haben (2). Die mit CF assoziierte Lungenerkrankung ist die schwerwiegendste Manifestation der CF: Sie führt zu chronischem Husten, rezidivierenden Pneumonien und Bronchiektasen. Aufgrund des erschwerten Abtransports des zähen Bronchialsekrets tritt häufig eine bakterielle Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* und anderen Krankheitserregern auf (5). Die resultierenden Entzündungsreaktionen führen zur Vernarbung der Atemwege und letzten Endes zur einem progressiven und permanenten Verlust der Lungenfunktion (6).

Der Fokus derzeit verfügbarer pharmakologischer Behandlungsstrategien bei CF liegt in der Linderung der mit der Krankheit assoziierten Symptome. Dazu gehören die Kontrolle der Atemwegsinfekte und der Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des sezernierten, zähflüssigen Schleims zur Verminderung von Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten, die sich aus der Pankreasinsuffizienz ergeben. Aufgrund der unbefriedigenden zur Verfügung stehenden Therapieansätze beläuft sich die Vorhersage des Überlebensalters bei mit CF geborenen Individuen heutzutage im Median nur auf 34,4 bis 46,7 Jahre (7-10). Aktuellen Angaben zufolge liegt das tatsächlich beobachtete Todesalter sogar nur zwischen 18,7 und 33,0 Jahren in der EU und 26,1 Jahren in den USA (8, 10-12).

Angesichts des irreversiblen, degenerativen und schlussendlich tödlich endenden Verlaufs der CF besteht ein hoher Bedarf, neue Wirkstoffe zu entwickeln, die nicht nur einen symptomatischen Therapieansatz darstellen, sondern das Auftreten der entsprechenden Symptome einschränken, z. B. durch eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit des betroffenen CFTR-Kanalproteins. In der Vergangenheit vorgenommene Versuche, dies etwa mittels Gentherapie zu bewerkstelligen, sind bisher fehlgeschlagen (13).

Derzeit stellt Ivacaftor die einzige Substanz dar, welche am funktionsgestörten CFTR-Protein und somit an der Ursache der CF anzugreift, als Potentiator des CFTR-Proteins dient und dessen Transportfähigkeit von Chloridionen verbessert. Dieser Potentiator-Effekt basiert auf der Eigenschaft von Ivacaftor, die Wahrscheinlichkeit, dass der CFTR-Kanal im geöffneten Zustand vorliegt, signifikant zu erhöhen (14).

Die zystische Fibrose kommt mit einer geschätzten Prävalenz von ca. 7.500 Fällen in Deutschland vor (15), daher wurde Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose von der EMA am 8. Juli 2008 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (*orphan drug*) ausgewiesen (16).

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ivacaftor im Hinblick auf die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Behandlung der zystischen Fibrose von

- Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen sowie
- Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit der Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen.

Diese Bewertung erfolgt gegenüber der Behandlung mit *Best Supportive Care* im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien und einer Open-Label Erweiterungsphase, die sich an die Zulassungsstudien anschloss.

### **Patientenpopulationen**

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

- Patienten mit CF im Alter von 6-11 Jahren mit der Gating-Mutation G551D CFTR-Gen auf mindestens einem Allel und
- Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren und älter mit der Gating-Mutation G551D CFTR-Gen auf mindestens einem Allel.

### Interventionen und Vergleichstherapie

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

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlungsstrategie ermöglichen. Die stattdessen eingesetzten Medikamente 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.

#### 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.

*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.*

Die Grundlage dieses Dossiers bilden diejenigen Studien, die der Zulassung zugrunde lagen. Es wurden bisher keine weiteren Phase-III-Studien an CF-Patienten mit der G551D-Mutation durchgeführt. Für die Studien VX08-770-102 und -103 wurde eine Open-Label Erweiterungsphase angeschlossen, die eine eigene Studiennummer (VX08-770-105) erhielt. Am 22. November 2011 wurde für diese Studie eine Interimsanalyse durchgeführt, deren Ergebnisse in dieses Nutzendossier aufgenommen wurden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor wird anhand von Studien bewertet, welche die in Tabelle 4-2 definierten Kriterien erfüllen, Auf dieser Grundlage erfolgte der Ein- und Ausschluss von Studien sowie deren Auswertung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien zum Zusatznutzen von Ivacaftor

Kriterium	Bedingung
Patientenpopulation	An CF leidende Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit der

	G551D-Mutation auf mindestens einem Allel des CFTR-Gen
Intervention	Behandlung mit Ivacaftor
Kontrollgruppe	Behandlung mit Placebo unter zeitgleicher Therapie mit <i>Best Supportive Care</i>
Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientenrelevante Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen als Morbiditätsfaktor</li> <li>○ Veränderung des Körpergewichts (absolut, normalisiert als z-Wert des BMI) als Morbiditätsfaktor</li> <li>○ Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</li> </ul> </li> <li>▪ Supportive Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Forciertes Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub>), ausgedrückt als prozentualer Anteil am erwarteten Normalwert (FEV<sub>1</sub>%) als Surrogat für die Mortalität bei CF</li> <li>○ Veränderung des Körpergewichts (absolut, normalisiert als z-Wert des BMI) als Surrogat für die Mortalität bei CF</li> <li>○ Chloridkonzentration im Schweiß als Marker für das Ausmaß eines Gating-Defekts im CFTR-Gen</li> </ul> </li> </ul>
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien Open-Label Studien als Erweiterungsphase an gesichtete RCT
Publikationstyp	Vollständige Publikation gemäß CONSORT-Statement oder Studienbericht

Diese Kriterien bildeten die Grundlage für die Auswahl relevanter Studien, anhand derer das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* belegt wird.

Die im Rahmen dieser Auswahl relevante Indikation gemäß der Zulassung von Ivacaftor betraf Patienten mit zystischer Fibrose, welche die G551D-Mutation im CFTR-Gen tragen und das 6. Lebensjahr vollendet haben. Gemäß der Zulassung von Ivacaftor beläuft sich das Behandlungsregime auf die täglich zweimalige orale Einnahme von 150mg Ivacaftor (17).

Für die Behandlung der zystischen Fibrose standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung neben Ivacaftor als ursächliche Therapie lediglich symptomatische Medikamentenoptionen zur Verfügung. In den im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studien bestand die Option, zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor bestehende Therapien weiterzuführen: Zur Symptomkontrolle wurden individuelle Medikationen gemäß den persönlichen Bedürfnissen der Patienten als *Best Supportive Care* eingesetzt. Somit bildete der mit Placebo behandelte Studienarm die klinische Praxis der *Best Supportive Care* ab und eignete sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor (18).

Die Wahl der Endpunkte basiert auf den Überlegungen und Schlussfolgerungen, die in Abschnitt 4.5.4 des vorliegenden Dokuments aufgeführt sind.

Die zuverlässigsten Argumente zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Ivacaftor liefern randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien oder Publikationsberichte, sofern sie auf die jeweilige Fragestellung spezifisch und methodisch adäquat durchgeführt und deren Ergebnisse auf sinnvolle Weise zusammengefasst wurden (19). Zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von Ivacaftor wurde eine Open-Label-Studie als Erweiterungsphase der gesichteten RCTs aufgenommen.

### 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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde im Zeitraum von 12 Monaten vor dem Zeitpunkt der Dossiererstellung KEINE Zulassung in dem Anwendungsgebiet erteilt, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor wurde anhand der gängigen Studienregister vorgenommen, um den Einschluss aller verfügbaren und geeigneten Daten zu Ivacaftor sicherzustellen.

Diese Suche erfolgte zuletzt am 03. Mai 2012 in den Datenbanken unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>. Der Betreiber hat die Website [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) vom Netz genommen, diese ist seit März 2012 nicht mehr erreichbar (20). Die Studiensuche wurde dabei entsprechend der in Tabelle 4-2 definierten Einschlusskriterien für die Auswahl relevanter klinischer Studien eingeschränkt.

Ausgedrückt in der Expertensyntax der Suche unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wurden dabei folgende Suchoptionen verwendet:

(Ivacaftor [ALL-FIELDS] AND "Interventional" [STUDY-TYPES] AND Placebo [TREATMENT] AND "Phase 3" [PHASE]) OR ("Ivacaftor" [ALL-FIELDS] AND "Rollover" [ALL-FIELDS]) | Closed Studies

Diese Suche identifizierte folgende Studien:

Rang	Status	Studie
1	Laufend, Rekrutierung abgeschlossen	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 12 and Older With the G551D Mutation <b>Titel:</b> <i>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</i>
2	Abgeschlossen	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation <b>Titel:</b> <i>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</i>
3	Laufend, Rekrutierung abgeschlossen	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects <b>Titel:</b> <i>An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects With Cystic Fibrosis</i>

Die Suche unter dem *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* erfolgte mithilfe der Parameter

G551D [Feld "Title"] AND cystic fibrosis [Feld "Condition"] AND vx-770 OR Ivacaftor [Feld "Intervention"]

Diese Suche identifizierte folgende Studien:

<b>Status</b>	<b>Haupt-ID</b>	<b>Öffentlicher Title</b>	<b>Registrierungsdatum</b>
Rekrutierung läuft	NCT01614470	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation	05.06.2012
Autorisiert	EUCTR2010-020546-96-GB	Study of the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation (sekundäre ID: VX10-770-106)	17.08.2010
Rekrutierung abgeschlossen	NCT01161537	Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation	09.07.2010
Autorisiert	EUCTR2008-007416-15-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 12 and Older With the G551D Mutation	14.05.2009
Rekrutierung abgeschlossen	EUCTR2008-007479-26-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation	14.05.2009
Rekrutierung abgeschlossen	EUCTR2007-002657-23-DE	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	09.07.2007
Rekrutierung abgeschlossen	NCT00457821	Safety Study of VX 770 in Subjects With Cystic	05.04.2007

		Fibrosis	
--	--	----------	--

Von diesen wurden die Studien EUCTR2010-020546-96-GB, NCT01161537, EUCTR2007-002657-23-DE und NCT00457821 nicht in das vorliegende Nutzendossier eingeschlossen, da es sich bei diesen um Phase-II-Studien handelte, die keinen der gewählten patientenrelevanten Endpunkte untersuchten. Studie NCT01614470 wurde nicht in das vorliegende Nutzendossier eingeschlossen, weil die dort untersuchte Population nicht die G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen vorwies.

#### 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.*

Alle in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 selektierten Studien wurden in die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers einbezogen. Die Suche und Auswahl wurde nach dem 4-Augen-Prinzip von zwei Personen unabhängig voneinander vorgenommen.

#### 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-G):

##### 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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der hier diskutierten Studien wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-G dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

A. Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandelnden
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B. Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-To-Treat* (ITT)-Prinzips
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung hätte bedeutet, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

#### 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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 Beschreibung der eingeschlossenen Studien erfolgte ohne Abweichung von den oben dargelegten Vorgaben und richtete sich nach den Anforderungen des CONSORT-Statements, Punkte 2b bis 14. Dies umfasste unter anderem die Beschreibung der Studienziele,

---

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

Studiendesign, Probanden/Patienten mit Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahlen, Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden, Patientenfluss mit Flow-Chart und Dauer (siehe Anhang 4-F).

#### 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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Die Darstellung der Patientencharakteristika und der Studienergebnisse erfolgte ohne Abweichung gemäß den oben genannten Vorgaben.

Folgende **Patientencharakteristika** wurden in den RCT-Studien aufgeführt:

- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnizität
- Alter
- Herkunft (geografische Region)
- Anteil des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert [%]
- Körpergröße [cm]
- Körpergewicht (absolut, BMI, altersabhängige z-Werte) [kg bzw. kg/m<sup>2</sup>]
- Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l]
- Sauerstoffsättigung [%]
- Vollständige Anamnese der mit zystischer Fibrose assoziierten Symptomatik
- Begleitmedikationen (erfasst wurden alle von  $\geq 10\%$  der Probanden eingenommenen Medikamente)

Folgende **Endpunkte** wurden in die RCT-Studien aufgenommen und beschrieben:

- Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48
- Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48
- Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48
- Gesamttag mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48
- Gesamttag im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48
- Gesamttag der Therapie mit i.v. Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um Beschwerden und Symptome, die häufig einer aggressiven Behandlungsmaßnahmen, inklusive intravenöser der Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind die häufigste Ursache für Lungenschäden und den Tod bei Patienten mit CF (21). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung. Durchschnittlich erfolgen bei Patienten mit einem 40%-igen FEV<sub>1</sub>% jährlich etwa 2 pulmonale Exazerbationen, während Patienten mit einem 60%-igen FEV<sub>1</sub>% nur eine Exazerbation im Jahr verzeichnen (22, 23). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen mit einer erhöhten Mortalität gekoppelt (21). 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 (24, 25).

- Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48

Das Körpergewicht wird im Rahmen der beschriebenen Studien zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet, und zum anderen als Surrogatendpunkt für die Mortalität, gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA. In diesen wird empfohlen, die Veränderung des Körpergewichts als supportiven Parameter in Langzeitstudien mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten aufzunehmen (26). Dieser Endpunkt bietet sich bei der Beurteilung einer systemischen Medikation, die an der Fehlfunktion des CFTR-Proteins eingreift, als sinnvoller Parameter zur Beurteilung der patientenrelevanten körperlichen Gesamtsituation an. Weitere Begründungen zur Wahl von Surrogatendpunkten im Rahmen der hier bewerteten Studien sind in Abschnitt 4.5.4 dargelegt.
- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität durch die Patienten (*patient-reported outcome*, PRO), welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst. Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF

mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse eines PRO wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln. Der Fragebogen CFQ-R ist ein für die CF spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien über CF und über Medikamente zur Behandlung der CF eingesetzt (27). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R wird in der Literatur als minimale klinisch signifikante Differenz (*minimal clinically important difference*, MCID) betrachtet (28). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt für die Zulassung durch Regulationsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (11, 29-31).

▪ Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48 (nur Studie VX08-770-102)

Bei diesem Fragebogen handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen zur patienteneigenen Beurteilung als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (31). Er besteht aus den 5 Dimensionen Beweglichkeit, Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Aus diesen Dimensionen wird ein einzelner Indexwert berechnet.

▪ Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Studienverlauf

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom geschätzten Standardwert beschreibt die Lungenfunktion und ist ein Surrogatparameter für die Mortalität bei Patienten mit CF. Dessen therapieabhängige Veränderung wird als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der *European Medicines Agency* (EMA) verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (26). Weitere Begründungen zur Wahl von Surrogatendpunkten im Rahmen der hier bewerteten Studien sind in Abschnitt 4.5.4 dargelegt.

▪ Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Ionotophorese 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. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, welches zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (2). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <40mmol/l als normal betrachtet werden (5). Dieser Parameter wird supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine zu beurteilen.

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse  
Zur Erhebung von Daten zur Verträglichkeit wurden therapiebedingte unerwünschte Ereignisse erfasst und dokumentiert, definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der Gabe der Studienmedikation bis Woche 48 begannen oder sich im Studienverlauf verschlechterten.

Zudem wurde an beide Zulassungsstudien eine Open-Label Erweiterungsphase zur Erhebung von Langzeitdaten bis Woche 96 zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor angeknüpft (Studie VX08-770-105). An dieser konnten alle Teilnehmer aus Studie VX08-770-102 und VX08-770-103 teilnehmen, welche die 48-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung standen die Daten aus zwei Interimsanalysen der Langzeitdaten für die Patienten aus den Zulassungsstudien zur Verfügung, welche in diese Open-Label Erweiterungsphase übergegangen waren (32). Dabei handelte es sich um 144 Patienten aus Studie VX08-770-102 sowie um 48 Patienten aus Studie VX08-770-103, jeweils sowohl aus den Ivacaftor- als auch aus den Placebogruppen, die mit Ivacaftor in einer Dosis von 150mg zweimal täglich weiterbehandelt wurden, auch die Patienten aus den ursprünglichen Placebogruppen. Im Zuge der zweiten Interimsanalyse der Studie VX08-770-105 vom 22. November 2011 wurden deskriptive Statistiken für ausgewählte Endpunkte angefertigt und im Folgenden im Rahmen der Beschreibung der Ergebnisse einzelner Endpunkte mit aufgeführt:

- Anzahl und Dauer pulmonaler Exazerbationen bis Woche 96
- Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 96
- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 96
- Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) bis Woche 96

Aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte des Studienbeginns der beiden Zulassungsstudien, lagen zum Zeitpunkt dieser Interimsanalyse für Studie VX08-770-102 Daten bis Woche 96 vor, für Studie VX08-770-103 jedoch nur bis Woche 72.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten<sup>4</sup> 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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> 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.*

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 stellen die einzigen identifizierten randomisierten klinischen Studien mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

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

<sup>5</sup> 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.

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

Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

#### Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103

Zur Untersuchung der Robustheit der primären Analysen wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese bestanden in der Analyse anhand von:

- *mixed effects model for repeated measures* (MMRM) mit *Toeplitz*-Kovarianz
- MMRM mit symmetrischer, zusammengesetzter Kovarianz
- MMRM mit autoregressiver Kovarianz erster Ordnung
- Kovarianzanalyse (ANCOVA)
- ANCOVA mit der *Last-Observation-Carried-Forward*-Methode
- ANCOVA mit *Worst-Case*-Imputation
- ANCOVA mit Imputation auf Basis des Gründe für einen Studienabbruch (*dropout reason-based*)
- Stratifizierter *Wilcoxon*-Test

#### Modellsimulation der Mortalität

- Schätzung der verbleibenden Lebenszeit als Funktion einer Kovariaten-Progression unter verschiedenen Szenarien der Wirksamkeit von Ivacaftor

#### **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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.*

In den im Rahmen dieses Nutzendossiers untersuchten Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 wurden Subgruppen *a priori* definiert und anhand derer Analysen durchgeführt. Diese hatten das Ziel der Bestätigung der Wirksamkeit einer Behandlung mit Ivacaftor auf die definierten Wirksamkeitsendpunkte über die Subgruppen hinweg oder den Nachweis einer Effektmodifikation innerhalb der Subgruppen.

Folgende Subgruppen wurden definiert:

**Ausschließlich Studie VX08-770-102:**

- Alter zu Studienbeginn:
  - <18 Jahre
  - ≥18 Jahre
- Patienten mit einem Anteil des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert von
  - <70%,
  - ≥70%

**Ausschließlich Studie VX08-770-103:**

- Patienten mit einem Anteil des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert von
  - <70%,

- 70% bis 90% [inklusive],
- >90% und
- ≤90%

**Sowohl in Studie VX08-770-102 als auch VX08-770-103:**

- Patienten aus den geografische Regionen
  - Nordamerika,
  - Europa und
  - Australasien
- Geschlecht:
  - männlich
  - weiblich

Die Subgruppenanalysen fanden ausschließlich anhand des jeweiligen *Full-Analysis-Sets* statt und basierten – wie die Analyse des primären Endpunktes – auf einem Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen.

**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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>. (33-36)Insgesamt ist es

---

<sup>7</sup> 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.

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

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

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

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

notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *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 wurden keine indirekten Vergleiche vorgenommen.

### **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)

<sup>12</sup> 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.

- 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**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.*

*Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

*Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX05-770-001-	Ja	Abgeschlossen	A-D: 2-4 Einzeldosen mit 7-tägiger Washout-Phase E: 14 Tage	A) 4x Ivacaftor 25-800mg B) 3x Ivacaftor 25-800mg C) 2x Ivacaftor 25-800mg D) 2x täglich Ivacaftor 125 und 250mg
VX06-770-101	Ja	Abgeschlossen	28 Tage	2x täglich Ivacaftor 25mg, 75mg, 150mg oder 250mg 2xtätlich Placebo
VX08-770-005	Ja	Abgeschlossen	Einmalige Einnahme	1x Ivacaftor 150mg
VX08-770-102-	Ja	Laufend	48 Wochen	2x täglich Ivacaftor 150mg 2x täglich Placebo
VX08-770-103	Ja	Abgeschlossen	48 Wochen	<b>Teil A:</b> 1x Ivacaftor 100mg (Einzeldosis) <b>Teil B:</b> 2x täglich Ivacaftor 150mg 2x täglich Placebo
VX08-770-104	Ja	Laufend	Teil A: 16 Wochen Teil B: 96 Wochen	2x täglich 150mg Ivacaftor oder Placebo
VX08-809-005	Ja	Abgeschlossen	28 Tage	3x täglich 50mg Ivacaftor oder Placebo 4x täglich 50mg VX-809 oder Placebo
VX09-770-008	Ja	Abgeschlossen	Teil A: 9 Tage Teil B: 4 Behandlungsphasen	<b>Teil A:</b> Ivacaftor oder Placebo für 9 Tage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2x täglich 250mg an Tag 1</li> <li>▪ 2x täglich 300mg an Tag 2</li> <li>▪ 2x täglich 350mg an Tag 3</li> <li>▪ 2x täglich 400mg an Tag 4</li> <li>▪ 2x täglich 450mg an</li> </ul>

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Tagen 5-8 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1x 450mg an Tag 9</li> </ul> <b>Teil B:</b> Mehrfachdosierungen in 4 Behandlungsphasen mit 7-tägiger Washout- Phasen dazwischen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2x täglich 150mg Ivacaftor an Tag 1 bis Morgen des Tages 5</li> <li>▪ 2x täglich 450mg Ivacaftor an Tag 1 bis Morgen des Tages 5</li> <li>▪ 2x täglich Placebo an Tag 1 bis Morgen des Tages 5</li> <li>▪ 2x täglich Placebo an Tag 1 bis Morgen des Tages 5 mit Einzeldosis Moxifloxacin an Tag 5</li> </ul>
VX10-770-106	Ja	Abgeschlossen	28 Tage	2x täglich 150mg Ivacaftor oder Placebo

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-3 bilden die Studienlage vom 02. Juli 2012 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
VX05-770-001	Phas I-RCT an gesunden Probanden oder Probanden mit CF-assoziierter Pankreasinsuffizienz: Patientenpopulation außerhalb der Indikation von Ivacaftor. Studie genügt den Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 nicht.
VX06-770-101	Phase IIa-RCT, lediglich 4-5 Patienten pro aktivem Behandlungsarm, keine Untersuchung auf Wirksamkeit, pharmakokinetische Studie. Studie genügt den Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 nicht.
VX08-770-005	Phase-I-RCT, nur an gesunden Frauen: Patientenpopulation außerhalb der Indikation von Ivacaftor Studie genügt den Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 nicht.
VX08-770-104	In dieser Studie wird die Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit der <b>F508del-Mutation</b> auf beiden Allelen des CFTR-Gens untersucht. Ivacaftor zeigt bei diesen Patienten keine signifikanten patientenrelevanten Behandlungsunterschiede, welches die Notwendigkeit unterstreicht, ausschließlich innerhalb der Indikation (Patienten mit der <b>G551D-Mutation</b> auf mindestens einem Allel des CFTR-Gens) zu therapieren. Studie genügt den Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 nicht.
VX08-809-005	Phase-I-RCT an gesunden Männern und Frauen: Patientenpopulation außerhalb der Indikation von Ivacaftor Studie genügt den Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 nicht.
VX09-770-008	Phase-I-RCT an gesunden Männern und Frauen: Patientenpopulation außerhalb der Indikation von Ivacaftor Studie genügt den Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 nicht.
VX10-770-106	Phase II-RCT an insgesamt lediglich 17 Probanden mit >90% FEV <sub>1</sub> %, geringe Fallzahl, Studie nicht gepowert, um statistisch signifikante Aussagen zur Wirksamkeit von Ivacaftor treffen zu können.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

*[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

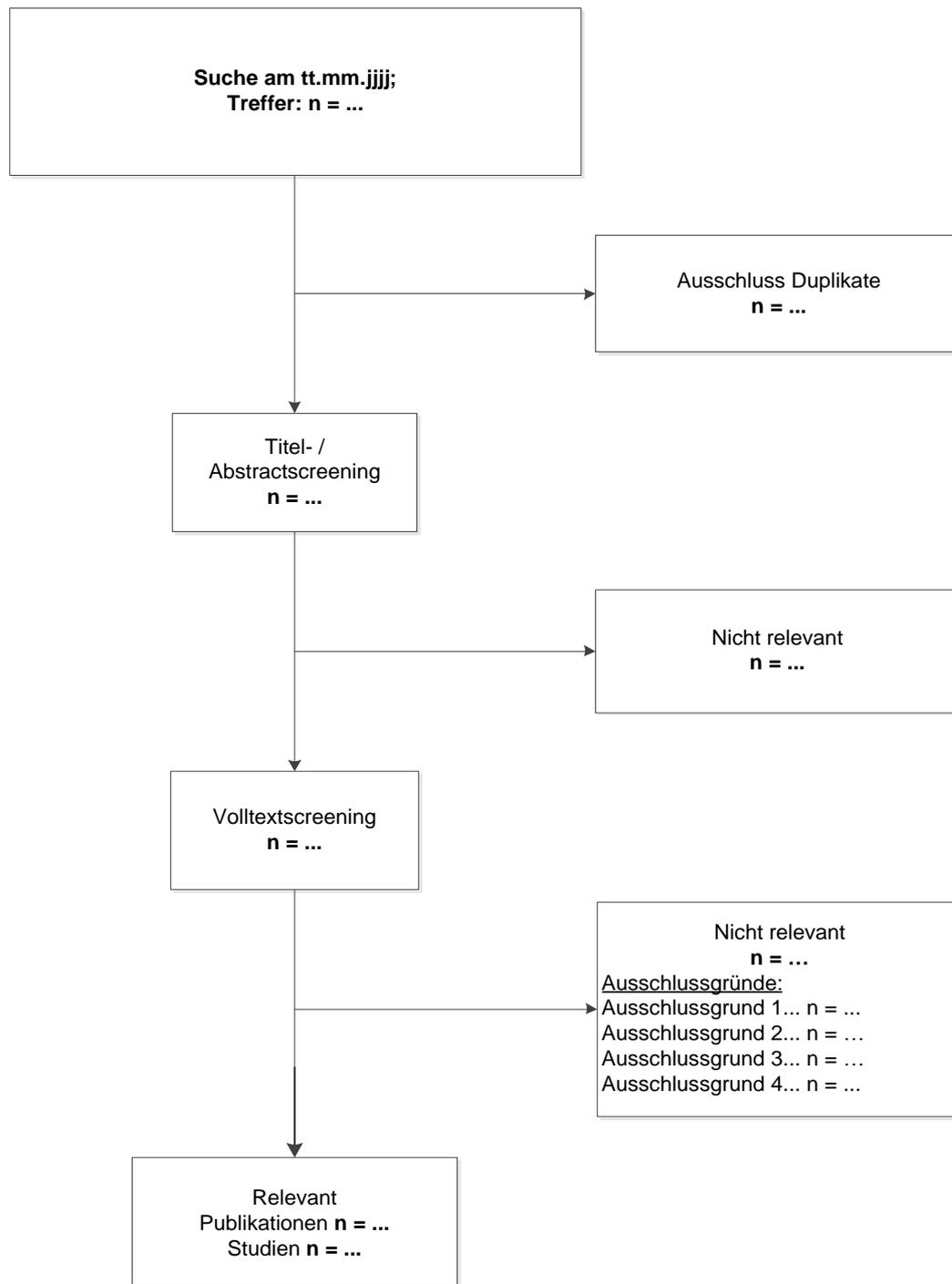


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde im Zeitraum von 12 Monaten vor dem Zeitpunkt der Dossiererstellung KEINE Zulassung in dem Anwendungsgebiet erteilt, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde. Daher erfolgte keine bibliografische Literaturrecherche und an dieser Stelle keine Darstellung eines Flussdiagramms.

#### 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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
VX08-770-102	<b>clinicaltrials.gov</b> NCT00909532 (37)  <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i> EUCTR2008-007416-15-IE (38)	ja	nein
VX08-770-103	<b>clinicaltrials.gov</b> NCT00909727 (39)	ja	nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
 b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht 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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
VX08-770-102	Ja	Ja	Nein	Ja (40)	Ja (11, 37, 38)	Ja (41)
VX08-770-103	Ja	Ja	Nein	Ja (42)	Ja (39)	Nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

#### 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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (EP)
VX08-770-102	RCT, doppelblind, parallel	Pateinten mit CF und der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 12 Jahren oder älter	Ivacaftor (n= 84) Placebo (n= 83)	<b>Run-In-Phase:</b> 14 Tage <b>Behandlungsphase:</b> von 24 Wochen + <b>Erweiterungsphase:</b> bis Woche 48 <b>Verlaufskontrolle:</b> 4 Wochen nach letzter Doseinnahme <b>Langzeit-Verlaufskontrolle:</b> 2 Jahre nach letzter Doseinnahme <b>Open-Label Erweiterungsphase:</b> bis Woche 96	Nordamerika, Europa und Australien 06/2009 – 01/2011	<u>Patientenrelevante EP:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48</li> <li>▪ Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48</li> <li>▪ Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48</li> <li>▪ Gesamttage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48</li> <li>▪ Gesamttage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis</li> </ul>

	<p>Woche 48</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Gesamttage der Therapie mit i.v. Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48</li><li>▪ Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48</li><li>▪ Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48</li><li>▪ Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48</li><li>▪</li></ul> <p><u>Supportive EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf</li><li>▪ Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48</li><li>▪ Inzidenz unerwünschter Ereignisse und</li></ul>
--	---

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

						schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
VX08-770-103	RCT, doppelblind, parallel in zwei Teilen	Kinder mit CF und der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter zwischen 6 und 11 Jahren	<p><b>Teil A:</b> Ivacaftor (n=8)</p> <p><b>Teil B:</b> Ivacaftor (n=26) Placebo (n=26)</p>	<p><b>Teil B:</b> <b>Run-In-Phase:</b> 14 Tage</p> <p><b>Behandlungsphase:</b> von 24 Wochen +</p> <p><b>Erweiterungsphase:</b> bis Woche 48</p> <p><b>Verlaufskontrolle:</b> 4 Wochen nach letzter Dosisaufnahme</p> <p><b>Langzeit-Verlaufskontrolle:</b> 2 Jahre nach letzter Dosisaufnahme</p> <p><b>Open-Label Erweiterungsphase:</b> bis Woche 96</p>	Nordamerika, Europa und Australasien  <b>Teil A:</b> 8/2009 – 11/2009 <b>Teil B:</b> 12/2010 – 04/2011	<p><u>Patientenrelevante EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48</li> <li>▪ Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48</li> </ul> <p><u>Supportive Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf</li> <li>▪ Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48</li> <li>▪ Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</li> </ul>

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ivacaftor	Placebo	Begleittherapie
VX08-770-102	2x täglich 150mg Ivacaftor	2x täglich 150mg Placebo	Begleitende Behandlung mit jeweiliger <i>Best Supportive Care</i> im gesamten Studienverlauf in beiden Studienarmen
VX08-770-103	<b>Teil A:</b> 100mg Ivacaftor einmalig	<b>Teil A:</b>	Begleitende Behandlung mit jeweiliger <i>Best Supportive Care</i> im gesamten Studienverlauf in beiden Studienarmen
	<b>Teil B:</b> 2x täglich 150mg Ivacaftor	<b>Teil B:</b> 2x täglich 150mg Placebo	

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – demografische Parameter

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre): Mittelwert (SD) Median (Range)	Geschlecht w / m (%)	FEV <sub>1</sub> (%): Mittelwert (SD) Median (Range)
<b>VX08-770-102</b>				
Ivacaftor	83	26,2 (9,85) 25,0 (12-53)	44/39 (53,0%)	63,4622 (16,144009) 66,1400 (37,289-98,229)
Placebo	83	24,7 (9,21) 23,0 (12-53)	40/38 (51,3%)	63,6688 (16,83001) 67,1890 (31,570-97,130)
<b>VX08-770-103*</b>				
Ivacaftor	26	8,9 (2,00) 9,0 (6-12)	17/9 (65,4%)	84,7272 (15,82624) 85,2140 (52,440-133,791)
Placebo	26	8,9 (1,86) 8,5 (6-12)	10/16 (38,5%)	83,7407 (20,36540) 85,3500 (44,016-116,272)

\*Studienteil B

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Parameter

Studie Gruppe	Körpergewicht (z-Wert) N Mittelwert (SD) Median (Range)	Chloridkonzentration im Schweiß (mmol/l) N Mittelwert (SD) Median (Range)	Zeitgleiche Behandlung mit einer Begleitmedikation als <i>Best Supportive Care</i> N (%)
<b>VX08-770-102</b>			
Ivacaftor	24 -0,4645 (1,01954) -0,5780 (-1,994-1,574)	78 100,35 (9,999) 100,50 (74,5-128,0)	83 (100,0%)
Placebo	23	74	78 (100,0%)

	-0,5747 (0,89874)	100,13 (10,626)	
	-0,6540 (-2,306, 0,868)	100,25 (58,0-121,5)	
<b>VX08-770-103</b>			
Ivacaftor	26	24	26 (100,0%)
	-0,0175 (1,01358)	104,31 (14,541)	
	-0,1455 (-2,238, 2,097)	104,75 (54,0-128,0)	
Placebo	26	24	26 (100,0%)
	-0,1574 (0,76886)	104,79 (8,872)	
	-0,211 (-1,376, 1,510)	105,00 (92,0-121,0)	

Die Charakterisierung der Studienpopulation erfolgte anhand des vollständigen Analysesets (*Full Analysis Set*).

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen - Patientendispositionen

<b>Disposition</b>	<b>Ivacaftor N (%)</b>	<b>Placebo N (%)</b>
<b>Studie VX08-770-102</b>		
<i>Randomized Set</i>	84	83
<i>Full Analysis Set</i>	83 (98,8%)	78 (94,0%)
<i>Safety Set</i>	83 (98,8%)	78 (94,0%)
Studie bis Woche 24 regulär beendet	80 (96,4%)	71 (91,0%)
Studie bis Woche 24 abgebrochen:	3 (3,6%)	7 (9,0%)
- Unerwünschtes Ereignis	1 (1,2%)	3 (3,8%)
- Schwangerschaft	1 (1,2%)	0
- Behandlung mit untersagter Medikation notwendig	1 (1,2%)	1 (1,3%)
- Rückzug des Einverständnisses	0	1 (1,3%)
- Andere	0	2 (2,6%)
Studie bis Woche 48 regulär beendet	77 (92,8%)	68 (87,2%)
Studie bis Woche 48 abgebrochen	6 (7,2%)	10 (12,8%)
- Unerwünschtes Ereignis	1 (1,2%)	4 (5,1%)
- Nichteinhaltung der Studienbedingungen	2 (2,4%)	0
- Entscheidung des Prüfarztes	0	1 (1,3%)
- Schwangerschaft	1 (1,2%)	0
- Behandlung mit untersagter Medikation notwendig	1 (1,2%)	2 (2,6%)
- Rückzug des Einverständnisses	1 (1,2%)	1 (1,3%)
- Andere	0	(2,6%)
<b>Studie VX08-770-103</b>		
<i>Randomized Set</i>	26	26
<i>Full Analysis Set</i>	26 (100,0%)	26 (100,0%)
<i>Safety Set</i>	26 (100,0%)	26 (100,0%)
Studie bis Woche 24 regulär beendet	26 (100,0%)	23 (88,5%)

Studie bis Woche 24 abgebrochen:	0	3 (11,5%)
- Behandlung mit untersagter Medikation notwendig	0	1 (3,8%)
- Rückzug des Einverständnisses	0	1 (3,8%)
- Andere	0	1 (3,8%)
Studie bis Woche 48 regulär beendet	26 (100,0%)	22 (84,6%)
Studie bis Woche 48 abgebrochen	0	0
- Unerwünschtes Ereignis	0	1 (3,8%)
- Behandlung mit untersagter Medikation notwendig	0	1 (3,8%)
- Rückzug des Einverständnisses	0	1 (3,8%)
- Andere	0	1 (3,8%)

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>% zwischen 40% und 90%, weil für diese Population die größte Aussicht auf eine Verbesserung der Lungenfunktion besteht. Diese Annahme basiert auf den Erfahrungen aus anderen Therapien gegen CF-assoziierte Lungenerkrankungen (24, 43-45). Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>% < 40% weisen zudem eine Vielzahl von Symptomen und Komplikationen auf (und stehen daher häufig auf der Warteliste für Lungentransplantationen), sodass eine Beurteilung der Verträglichkeit in dieser Patientengruppe erschwert wäre.

Die Populationen in den beiden Studienarmen (Ivacaftor und Placebo) wiesen keine auffälligen demographischen Unterschiede bezüglich des Alters der eingeschlossenen Patienten auf. Lediglich in Teil B der Studie VX08-770-103 bestand ein größerer Anteil weiblicher Patienten im Ivacaftorarm als im Placeboarm. In beiden Studien waren die Patienten zum größten Teil europäischer Abstammung und sind damit relevant für die deutsche Zielpopulation: 98,1% in Studie VX08-770-102 und 86,5% in Studie VX08-770-103 (40, 42). Auch die Ausgangswerte der für die Endpunkte relevanten Parameter, wie FEV<sub>1</sub>%, Gewicht (z-Werte) sowie die Chloridkonzentration im Schweiß, waren zwischen den Gruppen in beiden Studien vergleichbar.

Die Patienten in Studie VX08-770-102 waren mindestens 12 Jahre alt, während die Patienten in Studie VX08-770-103 zwischen 6 und 11 Jahren alt waren. Erwartungsgemäß wiesen die jüngeren Patienten in Studie 103 im Allgemeinen ein höheres FEV<sub>1</sub>% auf und wogen weniger als die Teilnehmer in Studie 102. Die mittlere Chloridkonzentration im Schweiß war zwischen allen Patientenpopulationen vergleichbar (ca. 100mmol/l).

Über die gesamte Studiendauer beider Studien erhielten alle Patienten, sowohl im Ivacaftor- als auch im Placeboarm, eine neben der Behandlung mit der Studienmedikation verabreichte Begleitmedikation. Diese diente der individuellen Kontrolle der mit CF assoziierten Symptome (*Best Supportive Care*). Die Einnahme folgender Begleitmedikationen unterschied sich zwischen den Studienarmen: Von den für die Behandlung der CF zugelassenen Therapien erhielten 71% der Patienten aus Studie VX08-770-102 Dornase alfa als

Begleitmedikation, 77% aus Studie VX08-770-103. 59% (VX08-770-102) und 50% (VX08-770-103) erhielten Tobramycin, 13% (VX08-770-102) und 6% (VX08-770-103) erhielten Aztreonam.

Insgesamt brachen in Studie VX08-770-102 10 Patienten in der Placebogruppe die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Die häufigste Begründung dafür war das Auftreten unerwünschter Ereignisse (5,1%). In der Ivacaftorgruppe brachen 6 Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab, ohne dass ein spezifischer Grund häufiger genannte wurde als andere.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
VX08-770-102	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-770-103	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Erzeugung der Randomisierungslisten erfolgte mithilfe der Software SAS, Version 9.13. Die Zuteilung der Patienten auf die mit Ivacaftor oder Placebo behandelten Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1 durch ein interaktives Sprachdialogsystem (*Interactive Voice Response System, IVRS*) oder ein interaktives Webdialogsystem (*Interactive Web Response System, IWRS*). Die Randomisierung war für Studie VX08-770-102 nach Alter (<18 vs. ≥18 Jahre) sowie des zum Zeitpunkt des Screenings erhobenen FEV<sub>1</sub> (<70% vs. ≥70% des erwarteten Normalwerts), für Studie VX07-770-103 lediglich nach FEV<sub>1</sub>% (<70%, 70-90% und >90% des erwarteten Normalwertes) stratifiziert. Es fand keine Stratifikation nach dem Studienzentrum statt.

Die Interventionen unterschieden sich nicht im Aussehen: Sie wurden als identische Tabletten in blauer Farbe verabreicht und auch in identischen Verpackungen geliefert. Dies garantierte eine dauerhafte Verblindung sowohl der Patienten als auch der Prüfarzte und des involvierten

Personals. Im Studienverlauf von Teil B der Studie VX07-770-103 wurde eine versehentliche Anfrage zur Entblindung eines Patienten an das IVRS gesendet, das eine Email mit dem Behandlungscode an das Studienzentrum versendete. Diese Email wurde jedoch niemals aufgerufen. Dieser Patient wurde aufgrund des Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation nicht in das PPS in Woche 48 aufgenommen, so dass durch diesen Vorfall keine Verzerrung der Studienergebnisse zu erwarten war.

Basierend auf den Ergebnissen pharmakologischer Studien war von einer raschen und dauerhaften Wirkung von Ivacaftor auf das FEV<sub>1</sub>%, die Chloridkonzentration im Schweiß und den mit CF assoziierten Symptomen auszugehen (46). Daher wurde ein Mischeffektmodell für wiederholte Messungen (*mixed-effects model for repeated measures*, MMRM), das von einem stabilen Behandlungseffekt über die Zeit ausgeht, als primäre Analyseverfahren zur Bestimmung des Behandlungseffekts bis zur Woche 24 und 48 gewählt. Im Gegensatz dazu wurde im Behandlungsverlauf eine Zunahme des Gewichts angenommen und daher ein gemischt-lineares Modell zur Bestimmung des Behandlungseffekts auf das Gewicht in Woche 24 und 48 eingesetzt. Zur adäquaten Kontrolle der Gesamt-Typ-I-Fehlerrate unter verschiedenen ausgewählten sekundären Endpunkten fand eine vorgegebene sequentielle Testprozedur sowohl für den primären als auch für ausgewählte sekundäre Endpunkte Verwendung. Keine der weiteren Analysen für andere sekundäre, tertiäre und explorative Endpunkte waren bezüglich Typ-I-Fehler kontrolliert. Die statistischen Methoden für die Analysen der verschiedenen Endpunkte wurden als adäquat und das damit einhergehende Verzerrungspotenzial aufgrund einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung als niedrig eingestuft.

Aufgrund der vergleichbaren demografischen Werte, der Ausgangswerte für das FEV<sub>1</sub> und das Gewicht wird die Möglichkeit einer Verzerrung durch Unbalanciertheit zwischen den Gruppen als gering betrachtet.

Daher wird auf Grundlage der dargelegten Studieneigenschaften das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als gering eingestuft.

#### **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 patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel\*

Studie	Mortalität	Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen <sup>1</sup>	Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen <sup>1</sup>	Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen <sup>1</sup>	Gesamttag mit pulmonalen Exazerbationen <sup>2</sup>	Gesamttag im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen <sup>2</sup>	Gesamttag der Therapie mit i.v. Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen <sup>2</sup>	Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des RMT) <sup>1</sup>	Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R <sup>1</sup>	Veränderung der Punktzahl des EQ-5D
VX08-770-102	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
VX08-770-103	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein

<sup>1</sup>bis Woche 24/48<sup>2</sup>bis Woche 48

Tabelle 4-14: Matrix der weiteren Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel\*

Studie	Veränderung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %) <sup>1</sup>	Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß <sup>2</sup>	Unerwünschte Ereignisse
VX08-770-102	Ja	Ja	Ja
VX08-770-103	Ja	Ja	Ja

<sup>1</sup>im Studienverlauf<sup>2</sup>bis Woche 24/48

### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

#### 4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	Die Definition pulmonaler Exazerbationen richtete sich nach derjenigen aus einer Phase-III-Studie: Eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mindestens 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderungen des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmertes Husten, verschlimmerte Dyspnoe, Krankheitsgefühl oder Müdigkeit oder Lethargie, Fieber >38°C, Anorexie oder Gewichtsverlust, Schmerzen oder Empfindlichkeit der Nasennebenhöhlen, Veränderung der Ausscheidungen durch die Nase, Veränderungen bezüglich der körperlichen Untersuchungsergebnisse des Thorax, Abnahme der Lungenfunktionswerte um $\geq 10\%$ im Vergleich zu vorher dokumentierten Werten oder auf eine pulmonale Infektion hinweisende radiografische Veränderungen (24). Für Studie VX08-770-102 wurde diese Definition um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert. Die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation wurde in Studientagen gemessen.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um eine Kombination verschiedener Symptome und Beschwerden der Patienten. Die Frequenz pulmonaler Ereignisse ist direkt mit dem Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und damit mit der Patientenmortalität gekoppelt (21). Zudem sind die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe bei einer Vielzahl von Patienten nicht reversibel (47). Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42) dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der Parameter wurde mittels *Cox*-Regression analysiert. Das Modell beinhaltet eine Kovariate für die Behandlung sowie Adjustierungen nach der Altersgruppe und dem FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn. Die Erhebung pulmonaler Exazerbationen wurde für Patienten ohne pulmonale Exazerbationen vor Studienabbruch oder vor Studienende (d. h. vor Woche 48) in Woche 48 zensiert. Im Falle einer Verletzung der *Proportional-Hazards*-Annahmen wurde eine stratifizierte Analyse mittels *Cox*-Regression durchgeführt. Zudem wurden *Kaplan-Meier*-Graphen zur visuellen Darstellung der Ereigniskurven nach Behandlungsarm und zur Schätzung der Überlebensraten nach Behandlungsarm angefertigt. Insgesamt wurden zu diesen Endpunkt zwei Analysen vorgenommen: Die erste enthielt alle Ereignisse, die zwischen Studienbeginn und dem Ende

von Woche 48 dokumentiert worden waren. Die zweite enthielt dagegen die Subgruppe mit allen Ereignissen zwischen Studienbeginn und dem Ende von Woche 24.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation nachfolgend hier nicht tabellarisch, sondern als *Kaplan-Meier-Kurven* mit den zugehörigen *Hazard Ratios*.

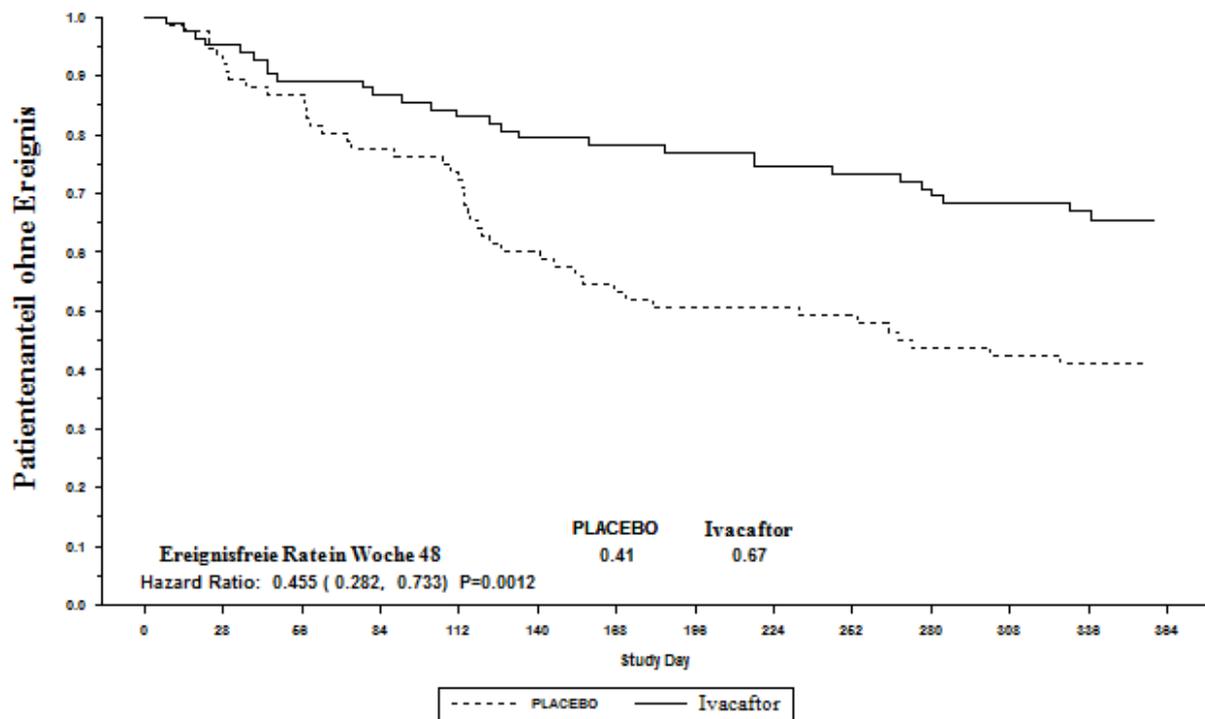


Abbildung 2: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 48

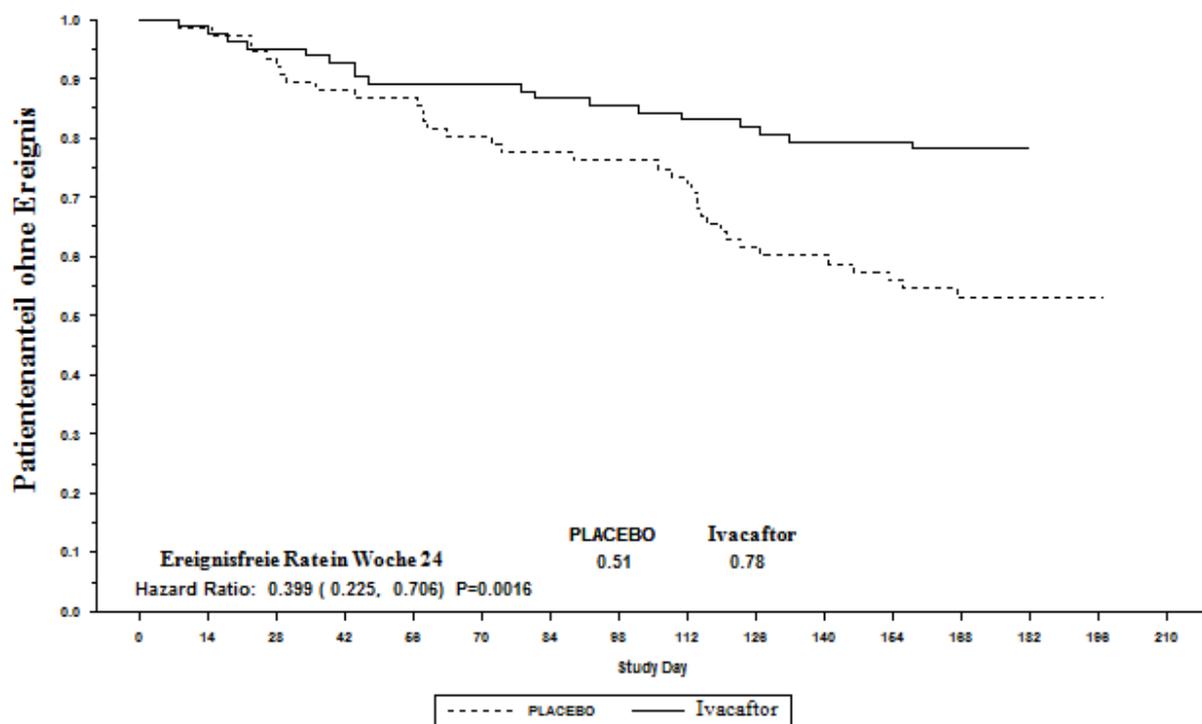


Abbildung 3: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 24

Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen die nach Behandlungsarm unterschiedenen exazerbationsfreie Zeitkurven für die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation für Studie VX08-770-102, jeweils zensiert nach 48 Wochen und 24 Wochen. Die Schätzer für ergebnisfreie Intervalle wurden mithilfe der *Kaplan-Meier*-Methode ermittelt, und ein *Cox*-Regressionsmodell lieferte die entsprechenden *Hazard Ratios*.

Tabelle 4-17: Rate ohne pulmonale Exazerbationen in Studie VX08-770-102 bis Woche 48, *Full Analysis Set*

	Ereignisfreie Raten		<i>Hazard Ratio</i> (95% KI) <sup>b</sup>	<i>P</i> -Wert <sup>b</sup>
	Placebo N = 78	Ivacaftor N = 83		
Pulmonale Exazerbationen <sup>a</sup>	0,41	0,67	0,455 (0,282; 0,733)	0,0012

CF: zystische Fibrose; KI: Konfidenzintervall

<sup>a</sup> Pulmonale Exazerbationen bestanden aus sämtlichen Ereignissen, welche die im Protokoll angegebene Definition pulmonaler Exazerbationen entsprachen (d. h. neue oder veränderte Behandlung mit Antibiotika aufgrund von  $\geq 4$  sinopulmonalen Symptomen/Beschwerden).

<sup>b</sup> Die *Hazard Ratios* und die korrespondierenden *P*-Werte wurden mithilfe der proportionalen *Cox-Hazard*-Regression ermittelt, die Dauer bezieht sich auf die Zeit bis zum ersten Ereignis oder der Zensur mit Adjustierung nach FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn und der Altersgruppe.

Die Rate ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 48 für Studie VX08-770-102 betrug 67% in der Ivacaftorgruppe und 41% in der Placebogruppe. Im Verlauf der 48-wöchigen Studiendauer bestand in der Ivacaftorgruppe eine Risikoreduktion für pulmonale Exazerbationen von 54,5% gegenüber der Placebogruppe (*Hazard Ratio*: 0,455, 95%-iges Konfidenzintervall: 0,282-0,733). Diese Risikoreduktion war statistisch signifikant ( $P=0,0012$ ).

#### 4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

*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 Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Definition pulmonaler Exazerbationen richtete sich nach derjenigen aus einer Phase-III-Studie: Eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mindestens 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderungen des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmertes Husten, verschlimmerte Dyspnoe, Krankheitsgefühl oder Müdigkeit oder Lethargie, Fieber &gt;38°C, Anorexie oder Gewichtsverlust, Schmerzen oder Empfindlichkeit der Nasennebenhöhlen, Veränderung der Ausscheidungen durch die Nase, Veränderungen bezüglich der körperlichen Untersuchungsergebnisse des Thorax, Abnahme der Lungenfunktionswerte um <math>\geq 10\%</math> im Vergleich zu vorher dokumentierten Werten oder auf eine pulmonale Infektion hinweisende radiografische Veränderungen (24). Für Studie VX08-770-102 wurde diese Definition um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert.</p> <p>Die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die zur Einweisung ins Krankenhaus führte, wurde in Studientagen gemessen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um eine Kombination verschiedener Symptome und Beschwerden der Patienten. Die Frequenz pulmonaler Ereignisse ist direkt mit dem Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und damit mit der Patientenmortalität gekoppelt (21). Zudem sind die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe bei einer Vielzahl von Patienten nicht reversibel (47). Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler

Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüffärzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42), dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der Parameter wurde mittels *Cox*-Regression analysiert. Das Modell beinhaltet eine Kovariate für die Behandlung sowie Adjustierungen nach der Altersgruppe und dem FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn. Die Erhebung pulmonaler Exazerbationen wurde für Patienten ohne pulmonale Exazerbationen vor Studienabbruch oder vor Studienende (d. h. vor Woche 48) in Woche 48 zensiert. Im Falle einer Verletzung der *Proportional-Hazards*-Annahmen wurde eine stratifizierte Analyse mittels *Cox*-Regression durchgeführt. Zudem wurden *Kaplan-Meier*-Graphen zur visuellen Darstellung der Ereigniskurven nach Behandlungsarm und zur Schätzung der Überlebensraten nach Behandlungsarm angefertigt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten, nachfolgend hier nicht tabellarisch, sondern als *Kaplan-Meier*-Kurven mit den zugehörigen *Hazard Ratios*.

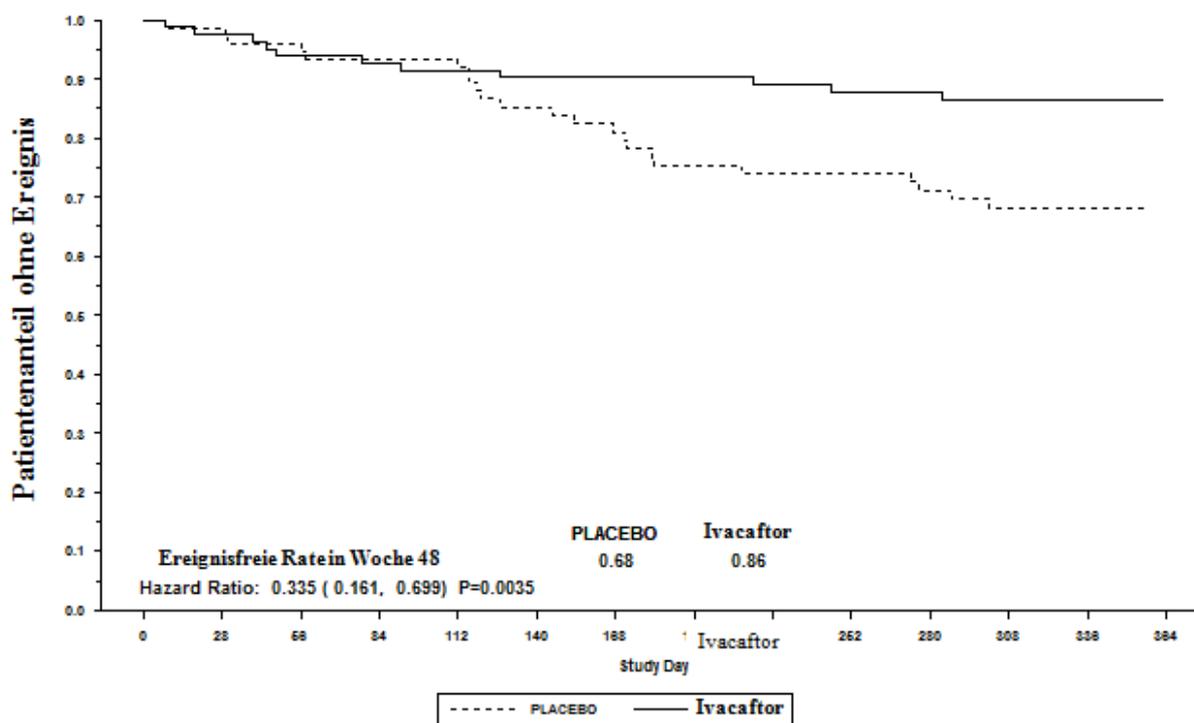


Abbildung 4: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die zur Krankenhauseinweisung führte, in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 48

Abbildung 4 zeigt die nach Behandlungsarm unterschiedenen exazerbationsfreie Zeitkurven für die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die zur Krankenhauseinweisung führte, für Studie VX08-770-102, zensiert nach 48 Wochen. Die Schätzer für ereignisfreie Intervalle wurden mithilfe der *Kaplan-Meier*-Methode ermittelt, und ein *Cox*-Regressionsmodell lieferte die entsprechenden *Hazard Ratios*.

Tabelle 4-20: Rate ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen, in Studie VX08-770-102 bis Woche 48, *Full Analysis Set*

	Ereignisfreie Raten		<i>Hazard Ratio</i> (95% KI) <sup>b</sup>	<i>P</i> -Wert <sup>b</sup>
	Placebo N = 78	Ivacaftor N = 83		
Zur Krankenhauseinweisung führende pulmonale Exazerbationen	0,68	0,86	0,335 (0,161; 0,699)	0,0035

CF: zystische Fibrose; KI: Konfidenzintervall

<sup>a</sup> Pulmonale Exazerbationen bestanden aus sämtlichen Ereignissen, welche die im Protokoll angegebene Definition pulmonaler Exazerbationen entsprachen (d. h. neue oder veränderte Behandlung mit Antibiotika aufgrund von  $\geq 4$  sinopulmonalen Symptomen/Beschwerden).

<sup>b</sup> Die *Hazard Ratios* und die korrespondierenden *P*-Werte wurden mithilfe der proportionalen *Cox-Hazard*-Regression ermittelt, die Dauer bezieht sich auf die Zeit bis zum ersten Ereignis oder der Zensur mit Adjustierung nach FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn und der Altersgruppe.

Die geschätzte Rate ohne pulmonale Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten, betrug 86% in der Ivacaftorgruppe und 68% in der Placebogruppe. Im Verlauf der 48-wöchigen Studiendauer bestand in der Ivacaftorgruppe eine Risikoreduktion für pulmonale Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten, von 66,5% gegenüber der Placebogruppe (*Hazard Ratio*: 0,335, 95%-iges Konfidenzintervall: 0,161-0,699). Diese Risikoreduktion war statistisch signifikant ( $P=0,0035$ ).

#### 4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

*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 Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Definition pulmonaler Exazerbationen richtete sich nach derjenigen aus einer Phase-III-Studie: Eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mindestens 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderungen des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmertes Husten, verschlimmerte Dyspnoe, Krankheitsgefühl oder Müdigkeit oder Lethargie, Fieber &gt;38°C, Anorexie oder Gewichtsverlust, Schmerzen oder Empfindlichkeit der Nasennebenhöhlen, Veränderung der Ausscheidungen durch die Nase, Veränderungen bezüglich der körperlichen Untersuchungsergebnisse des Thorax, Abnahme der Lungenfunktionswerte um <math>\geq 10\%</math> im Vergleich zu vorher dokumentierten Werten oder auf eine pulmonale Infektion hinweisende radiografische Veränderungen (24). Für Studie VX08-770-102 wurde diese Definition um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert.</p> <p>Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden musste, wurde in Studientagen gemessen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um eine Kombination verschiedener Symptome und Beschwerden der Patienten. Die Frequenz pulmonaler Ereignisse ist direkt mit dem Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und damit mit der Patientenmortalität gekoppelt (21). Zudem sind die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe bei einer Vielzahl von Patienten nicht reversibel (47). Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler

Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüffärzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42), dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der Parameter wurde mittels *Cox*-Regression analysiert. Das Modell beinhaltet eine Kovariate für die Behandlung sowie Adjustierungen nach der Altersgruppe und dem FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn. Die Erhebung pulmonaler Exazerbationen wurde für Patienten ohne pulmonale Exazerbationen vor Studienabbruch oder vor Studienende (d. h. vor Woche 48) in Woche 48 zensiert. Im Falle einer Verletzung der *Proportional-Hazards*-Annahmen wurde eine stratifizierte Analyse mittels *Cox*-Regression durchgeführt. Zudem wurden *Kaplan-Meier*-Graphen zur visuellen Darstellung der Ereigniskurven nach Behandlungsarm und zur Schätzung der Überlebensraten nach Behandlungsarm angefertigt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Aus Gründen der Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten, nachfolgend hier nicht tabellarisch, sondern als *Kaplan-Meier*-Kurven mit den zugehörigen *Hazard Ratios*.

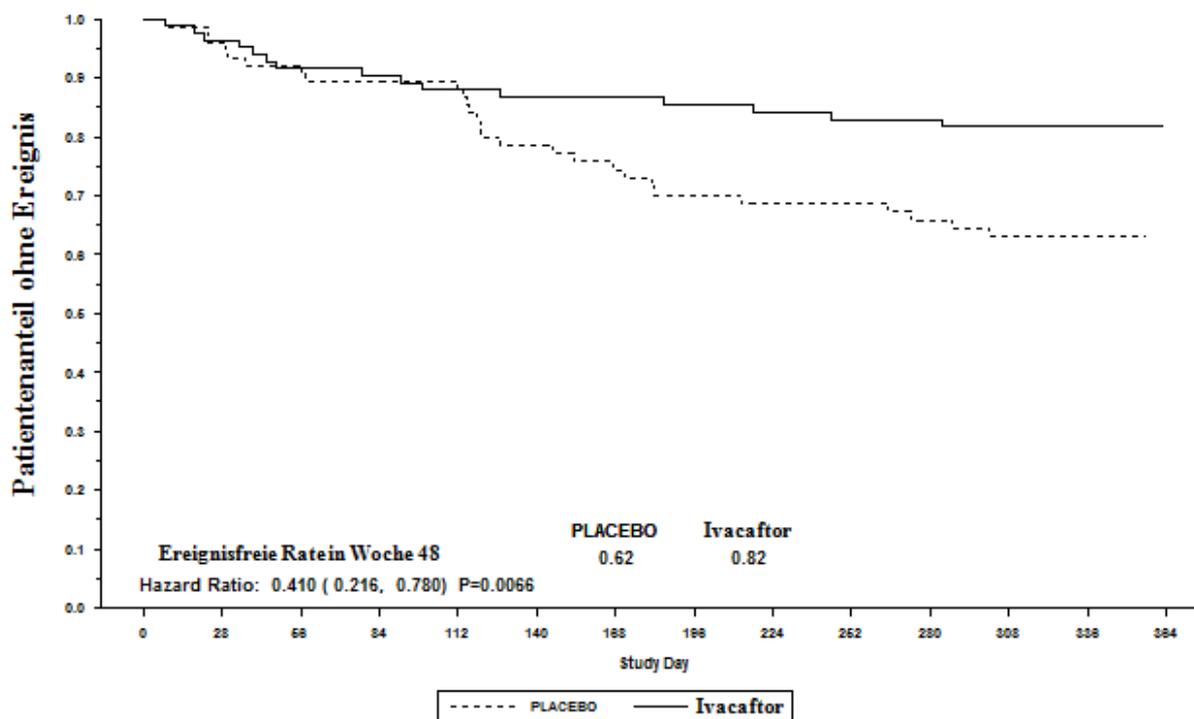


Abbildung 5: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden musste, in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 48

Abbildung 5 zeigt die nach Behandlungsarm unterschiedenen exazerbationsfreie Zeitkurven für die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden musste, für Studie VX08-770-102, zensiert nach 48 Wochen. Die Schätzer für ergebnisfreie Intervalle wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt, und ein Cox-Regressionsmodell lieferte die entsprechenden Hazard Ratios.

Tabelle 4-23: Rate ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen, in Studie VX08-770-102 bis Woche 48, *Full Analysis Set*

	Ereignisfreie Raten		Hazard Ratio (95% KI) <sup>b</sup>	P-Wert <sup>b</sup>
	Placebo N = 78	Ivacaftor N = 83		
Pulmonale Exazerbationen, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten	0,62	0,82	0,410 (0,216; 0,780)	0,0066

i.v.: intravenös; CF: zystische Fibrose; KI: Konfidenzintervall

<sup>a</sup> Pulmonale Exazerbationen bestanden aus sämtlichen Ereignissen, welche die im Protokoll angegebene Definition pulmonaler Exazerbationen entsprachen (d. h. neue oder veränderte Behandlung mit Antibiotika aufgrund von  $\geq 4$  sinopulmonalen Symptomen/Beschwerden).

<sup>b</sup> Die Hazard Ratios und die korrespondierenden P-Werte wurden mithilfe der proportionalen Cox-Hazard-Regression ermittelt, die Dauer bezieht sich auf die Zeit bis zum ersten Ereignis oder der Zensur mit Adjustierung nach FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn und der Altersgruppe.

Die geschätzte Rate ohne pulmonale Exazerbationen, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten, betrug 82% in der Ivacaftorgruppe und 62% in der Placebogruppe. Im Verlauf der 48-wöchigen Studiendauer bestand in der Ivacaftorgruppe eine Risikoreduktion für pulmonale Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten, von 59,0% gegenüber der Placebogruppe (*Hazard Ratio*: 0,410, 95%-iges Konfidenzintervall: 0,216-0,780). Diese Risikoreduktion war statistisch signifikant ( $P=0,0066$ ).

#### 4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Gesamtstage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt „Gesamtstage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Definition pulmonaler Exazerbationen richtete sich nach derjenigen aus einer Phase-III-Studie: Eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mindestens 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderungen des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmertes Husten, verschlimmerte Dyspnoe, Krankheitsgefühl oder Müdigkeit oder Lethargie, Fieber &gt;38°C, Anorexie oder Gewichtsverlust, Schmerzen oder Empfindlichkeit der Nasennebenhöhlen, Veränderung der Ausscheidungen durch die Nase, Veränderungen bezüglich der körperlichen Untersuchungsergebnisse des Thorax, Abnahme der Lungenfunktionswerte um <math>\geq 10\%</math> im Vergleich zu vorher dokumentierten Werten oder auf eine pulmonale Infektion hinweisende radiografische Veränderungen (24). Für Studie VX08-770-102 wurde diese Definition um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert.</p> <p>Die Tage, an denen ein Patient an pulmonalen Exazerbation litt, wurden aufsummiert.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtstage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um eine Kombination verschiedener Symptome und Beschwerden der Patienten. Die Frequenz pulmonaler Ereignisse ist direkt mit dem Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und damit mit der Patientenmortalität gekoppelt (21). Zudem sind die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe bei einer Vielzahl von Patienten nicht reversibel (47). Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42) dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Gesamttag mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Tage mit Ereignissen wurden über die Studiendauer von 48 Wochen gemittelt und ein Gruppenvergleich mittels *Wilcoxon*-Rangsummentest vorgenommen, stratifiziert nach dem FEV<sub>1</sub>%-Wert zu Studienbeginn.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-26: Gesamttag mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48 in Studie VX08-770-102, Mittelwert (Standardabweichung) [Tage]

<b>Ereignisart</b>	<b>Placebo (N=78)</b>	<b>Ivacaftor (N=83)</b>	<b>P-Wert<sup>a</sup></b>
Tage mit pulmonalen Exazerbationen*	36,7 (49,5)	13,5 (27,3)	0,0007

\*Tage mit Ereignissen wurden über die Studiendauer normalisiert (d. h. 336 Tage für Woche 48)

<sup>a</sup>P-Wert aus einem stratifizierten (nach dem FEV<sub>1</sub>%-Wert zu Studienbeginn) *Wilcoxon*-Rangsummentest.

Die im Studienprotokoll vorgegebene Analysen der Patiententage mit Ereignissen, die aufgrund pulmonaler Exazerbationen stattfanden, ist in Tabelle 4-26 aufgeführt: Die mittlere Summe an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen (36,7 Tage in der Placebogruppe vs. 13,5 Tage in der Ivacaftorgruppe; P=0,0007) unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen signifikant (P<0,001) zugunsten der Ivacaftorgruppe.

In Studie VX08-770-103 traten bei zu wenigen Patienten pulmonale Exazerbationen auf, um einen sinnvollen Gruppenvergleich durchführen zu können. In dieser jüngeren Population ist aufgrund der noch weniger ausgeprägten Schädigung der Lunge auch mit einer geringeren Frequenz pulmonaler Exazerbationen zu rechnen.

#### 4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Gesamttage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt „Gesamtstage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Definition pulmonaler Exazerbationen richtete sich nach derjenigen aus einer Phase-III-Studie: Eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mindestens 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderungen des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmertes Husten, verschlimmerte Dyspnoe, Krankheitsgefühl oder Müdigkeit oder Lethargie, Fieber &gt;38°C, Anorexie oder Gewichtsverlust, Schmerzen oder Empfindlichkeit der Nasennebenhöhlen, Veränderung der Ausscheidungen durch die Nase, Veränderungen bezüglich der körperlichen Untersuchungsergebnisse des Thorax, Abnahme der Lungenfunktionswerte um <math>\geq 10\%</math> im Vergleich zu vorher dokumentierten Werten oder auf eine pulmonale Infektion hinweisende radiografische Veränderungen (24). Für Studie VX08-770-102 wurde diese Definition um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert.</p> <p>Die Tage, an denen ein Patient aufgrund von pulmonalen Exazerbation im Krankenhaus lag, wurden aufsummiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtstage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um eine Kombination verschiedener Symptome und Beschwerden der Patienten. Die Frequenz pulmonaler Ereignisse ist direkt mit dem Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und damit mit der Patientenmortalität gekoppelt (21). Zudem sind die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe bei einer Vielzahl von Patienten nicht reversibel (47). Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler

Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42) dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Gesamttag im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Tage mit Ereignissen wurden über die Studiendauer von 48 Wochen gemittelt und ein Gruppenvergleich mittels *Wilcoxon*-Rangsummentest vorgenommen, stratifiziert nach dem FEV<sub>1</sub>%-Wert zu Studienbeginn.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-29: Gesamttag im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen, bis Woche 48 in Studie VX08-770-102, Mittelwert (Standardabweichung) [Tage]

<b>Ereignisart</b>	<b>Placebo (N=78)</b>	<b>Ivacaftor (N=83)</b>	<b>P-Wert</b>
Tage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen *	4,15 (8,71)	3,92 (13,62)	0,0276

\*Tage mit Ereignissen wurden über die Studiendauer normalisiert (d. h. 336 Tage für Woche 48)

<sup>a</sup>P-Wert aus einem stratifizierten (nach dem FEV<sub>1</sub>%-Wert zu Studienbeginn) *Wilcoxon*-Rangsummentest.

Die mittlere Summe an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten (4,15 Tage in der Placebogruppe vs. 3,92 Tage in der Ivacaftorgruppe; P=0,0276), unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen signifikant (P<0,05) zugunsten der Ivacaftorgruppe (siehe Tabelle 4-29).

In Studie VX08-770-103 traten bei zu wenigen Patienten pulmonale Exazerbationen auf, um einen sinnvollen Gruppenvergleich durchführen zu können. In dieser jüngeren Population ist aufgrund der noch weniger ausgeprägten Schädigung der Lunge auch mit einer geringeren Frequenz pulmonaler Exazerbationen zu rechnen.

#### 4.3.1.3.1.6 Endpunkt „Gesamtstage der Therapie mit intravenösen Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt „Gesamttag der Therapie mit intravenösen Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Definition pulmonaler Exazerbationen richtete sich nach derjenigen aus einer Phase-III-Studie: Eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mindestens 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderungen des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmertes Husten, verschlimmerte Dyspnoe, Krankheitsgefühl oder Müdigkeit oder Lethargie, Fieber &gt;38°C, Anorexie oder Gewichtsverlust, Schmerzen oder Empfindlichkeit der Nasennebenhöhlen, Veränderung der Ausscheidungen durch die Nase, Veränderungen bezüglich der körperlichen Untersuchungsergebnisse des Thorax, Abnahme der Lungenfunktionswerte um <math>\geq 10\%</math> im Vergleich zu vorher dokumentierten Werten oder auf eine pulmonale Infektion hinweisende radiografische Veränderungen (24). Für Studie VX08-770-102 wurde diese Definition um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert.</p> <p>Die Tage, an denen ein Patient aufgrund von pulmonalen Exazerbation mit intravenösen Antibiotika behandelt werden musste, wurden aufsummiert.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamttag der Therapie mit intravenösen Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um eine Kombination verschiedener Symptome und Beschwerden der Patienten. Die Frequenz pulmonaler Ereignisse ist direkt mit dem Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und damit mit der Patientenmortalität gekoppelt (21). Zudem sind die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe bei einer Vielzahl von Patienten nicht reversibel (47). Die Dokumentation der Zeitpunkte des Auftretens pulmonaler

Exazerbationen erfolgte für die Patienten, die Prüffärzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42) dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Gesamttag der Therapie mit intravenösen Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Tage mit Ereignissen wurden über die Studiendauer von 48 Wochen gemittelt und ein Gruppenvergleich mittels Wilcoxon-Rangsummentest vorgenommen, stratifiziert nach dem FEV<sub>1</sub>%-Wert zu Studienbeginn.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-32: Gesamttag mit pulmonalen Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führten, bis Woche 48 in Studie VX08-770-102, Mittelwert (Standardabweichung) [Tage]

<b>Ereignisart</b>	<b>Placebo (N=78)</b>	<b>Ivacaftor (N=83)</b>	<b>P-Wert</b>
Tage mit Gabe intravenöser Antibiotika aufgrund pulmonaler Exazerbationen	11,03 (20,38)	6,86 (19,43)	0,0183

\*Tage mit Ereignissen wurden über die Studiendauer normalisiert (d. h. 336 Tage für Woche 48)

Die mittlere Summe an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten (11,03 Tage in der Placebogruppe vs. 6,86 Tage in der Ivacaftorgruppe; P=0,0183), unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen signifikant (P<0,05) zugunsten der Ivacaftorgruppe (siehe Tabelle 4-32).

In Studie VX08-770-103 traten bis Woche 48 bei zu wenigen Patienten pulmonale Exazerbationen auf, um einen sinnvollen Gruppenvergleich durchführen zu können. In dieser jüngeren Population ist aufgrund der noch weniger ausgeprägten Schädigung der Lunge auch mit einer geringeren Frequenz pulmonaler Exazerbationen zu rechnen.

#### 4.3.1.3.1.7 Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102 und VX08-770-103	Das Körpergewicht wurde in Kilogramm (kg) erhoben. Die Messungen erfolgten in den Behandlungs- und Erweiterungsphasen der Studien zu den jeweiligen Visiten vor Einnahme der morgendlichen Dosis der Studienmedikation ohne Schuhe. Die ermittelten Werte für das Körpergewicht wurden zudem als <i>Body-Mass-Index</i> (BMI) in kg/m <sup>2</sup> ausgedrückt.
VX08-770-102	Sowohl das Körpergewicht als auch der BMI wurden mittels der Wachstumstabellen der <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) nach Alter und Geschlecht normiert. Diese gingen in die Analyse als altersabhängige z-Werte ein. Die verwendeten Wachstumstabellen beziehen sich auf pädiatrische Populationen, so dass die z-Werte für Patienten >20 Jahre nicht ermittelt werden konnten.
VX08-770-103	Sowohl das das Körpergewicht als auch der BMI wurden mittels der Wachstumstabellen des <i>National Centers for Health Statistics</i> nach Alter und Geschlecht normiert. Diese gingen in die Analyse als altersabhängige z-Werte ein.

Die Parametrisierung des Körpergewichts über den altersabhängigen z-Wert ermöglicht einen Vergleich des Körpergewichts gegenüber den erwarteten Normalwerten innerhalb der Gesamtbevölkerung nach Patientenalter. Positive Werte bedeuten dabei ein gegenüber dem Normalwert statistisch höheres Körpergewicht, negative Werte zeigen ein geringeres Körpergewicht und deuten auf einen defizitären Entwicklungsstand hin.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Veränderung des Körpergewichts wurde als Indikator für den Ernährungsstatus der Studienteilnehmer sowie einer möglichen Entwicklungsstörung bei Kindern herangezogen. Die Verwendung dieses Endpunktes wird von der EMA für Studien mit einer Länge von  $\geq 6$  Monaten empfohlen (26). Zudem bietet sich die Untersuchung des Körpergewichtes bei der Bewertung einer systemischen Medikation gegen CF, die an der primären Krankheitsursache eingreift, als sinnvoller Parameter zur Beurteilung der patientenrelevanten körperlichen Gesamtsituation an: Eine verbesserte Funktion des CFTR-Proteins durch Ivacaftor kann sich positiv auf den Gastrointestinaltrakt auswirken, die Verdauung verbessern und damit zu einer Gewichtsnormalisierung führen. Eine ausführliche Begründung für die Wahl des Körpergewichts als patientenrelevanter Surrogatendpunkt siehe Abschnitt 4.5.4. Die Messung des Gewichts erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42), dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Analyse dieses Parameters basierte auf einem linearen Mischeffektmodell mit der Behandlung als fixer Effekt sowie der Visite (Anzahl Studientage) und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als zufällig Effekte. In diesem Modell wurde die Visite als kontinuierliche Variable behandelt, und der Behandlungseffekt wurde über die gesamte Dauer der Analyse hinweg (z. B. 24 oder 48 Wochen lang) erhoben. Insgesamt fanden zwei Analysen statt: die erste betraf die Auswertung aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 48, die zweite beinhaltete die Auswertung der Subgruppe aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 24. Das Hauptaugenmerk der Analyse für diesen Endpunkt bestand in der Untersuchung der Daten bis zu Woche 48.

Die Sensitivitätsanalyse der für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (z-Werte) im Studienverlauf“ verlief in ähnlicher Weise wie die primäre Analyse dieses Endpunktes. Insgesamt fanden zwei Sensitivitätsanalysen statt: die erste betraf die Auswertung aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 48, die zweite beinhaltete die Auswertung der Subgruppe aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 24. Folgende Parameter gingen in diese Sensitivitätsanalyse ein:

- Nach Alter und Geschlecht normierte z-Werte des Körpergewichts
- Body-Mass-Index
- Nach Alter und Geschlecht normierte z-Werte des BMI

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)" aus Studie VX08-770-102

Visite/Zeitpunkt	Behandlungs-arm	Stichproben-Statistik		Absolute Veränderung vom Ausgangswert		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittel	n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
<b>Parameter: Körpergewicht [kg]</b>							
Studienbeginn	Placebo	78	61,21				
	Ivacaftor	83	61,70				
Woche 24	Placebo	71	60,91	78	0,21		
	Ivacaftor	80	65,26	83	2,95	2,75 (1,76; 3,74)	< 0,0001
Woche 48	Placebo	68	61,38	78	0,40		
	Ivacaftor	77	65,96	83	3,11	2,71 (1,33; 4,09)	0,0001
<b>Parameter: altersabhängiger z-Wert des Körpergewichts</b>							
Studienbeginn	Placebo	23	-0,5747				
	Ivacaftor	24	-0,4645				
Woche 24	Placebo	21	-0,6012	23	-0,0129		
	Ivacaftor	20	0,0478	24	0,3062	0,3192 (0,1462; 0,4921)	0,0004
Woche 48	Placebo	18	-0,5661	23	-0,0307		
	Ivacaftor	17	0,1682	24	0,2998	0,3305 (0,0399; 0,6210)	0,0260
<b>Parameter: BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>							
Studienbeginn	Placebo	78	21,88				
	Ivacaftor	83	21,74				
Woche 24	Placebo	71	21,80	78	-0,02		
	Ivacaftor	80	22,81	83	0,92	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001
Woche 48	Placebo	68	21,92	78	-0,02		
	Ivacaftor	77	22,96	83	0,91	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001
<b>Parameter: altersabhängiger z-Wert des BMI</b>							
Studienbeginn	Placebo	23	-0,5605				
	Ivacaftor	24	-0,4681				
Woche 24	Placebo	21	-0,5666	23	-0,0441		
	Ivacaftor	20	0,0363	24	0,2989	0,3431 (0,1419; 0,5443)	0,0010
Woche 48	Placebo	18	-0,5242	23	-0,0765		
	Ivacaftor	17	0,0915	24	0,2491	0,3256 (0,0015; 0,6497)	0,0490

KI: Konfidenzintervall; LS: *least squares*; BMI: *Body-Mass-Index*

Anmerkungen: Die Stichprobenstatistik wurde anhand nichtadjustierter Werte berechnet.

Die z-Werte wurden anhand der der Wachstumstabellen der *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* für Alter und Geschlecht berechnet. Z-Werte für Patienten älter als 240 Monate zum Zeitpunkt der Messung wurden nicht berechnet.

<sup>a</sup> Die Schätzer wurden mittels eines linearen Mischeffektmodells mit dem entsprechenden Gewichtsparameter (Körpergewicht, z-Wert des Körpergewichts, BMI oder z-Wert des BMI) und der Behandlung als fixe Effekte sowie dem Schnittpunkt, der Visite (Studientage, inklusive aller Visiten bis Woche 24 oder 48) und der

Interaktion zwischen Behandlung und Visite als zufällige Effekte mit einer Adjustierung nach dem Wert zu Studienbeginn für den Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und der Altersgruppe berechnet.

<sup>b</sup> P-Werte für den Behandlungseffekt in Woche 24 (berechnet als lineare Differenz an Behandlungstag 168) und Woche 48 (berechnet als lineare Differenz an Behandlungstag 336)

### Studie VX08-770-102 - Körpergewicht [kg]

In Studie VX08-770-102 (siehe Tabelle 4-35) betrug die adjustierte mittlere Gewichtszunahme relativ zum Ausgangswert in der Ivacaftorgruppe nach 24 Wochen 2,95kg im Vergleich zu 0,21kg in der Placebogruppe. Dieser geschätzte Behandlungsunterschied von 2,75kg (95%-iges KI: 1,76-3,74) war statistisch signifikant (P<0,0001). Auch in Woche 48 übertraf die adjustierte mittlere Gewichtszunahme relativ zum Ausgangswert in der Ivacaftorgruppe diejenige der Placebogruppe (3,11kg vs. 0,40kg). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 2,71kg (95%-iges KI: 1,33-4,09) und war ebenfalls statistisch signifikant (P<0,0001). Dieser Unterschied nahm im Laufe dieser Studiendauer zu und wurde im Laufe der Erweiterungsphase aufrechterhalten oder nahm in dieser weiter zu.

### Studie VX08-770-102 – altersabhängige z-Werte des Körpergewichts

Für die 47 der Teilnehmer im Alter von  $\leq 20$  Jahren wurden mittels CDC-Wachstumstabellen die altersabhängigen z-Werte des Körpergewichts berechnet und der Vergleich mit dem Ausgangswert für Studie VX08-770-102 in Tabelle 4-35 zusammenfassend dargestellt. Nach 24 Behandlungswochen betrug die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des Gewichts in der Ivacaftorgruppe 0,3062 Punkte im Vergleich zu -0,0129 Punkten in der Placebogruppe. Dieser geschätzte Behandlungsunterschied von 0,3192 Punkten (95%-iges KI: 0,1462-0,4921) war statistisch signifikant (P=0,0004). Die adjustierte mittlere Zunahme der z-Werte in der Ivacaftorgruppe übertraf diejenige der Placebogruppe auch in Woche 48 (0,2998 vs. -0,0307 Punkte). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 0,3305 Punkte (95%-iges KI: 0,0399-0,6210) und war statistisch signifikant (P=0,0260).

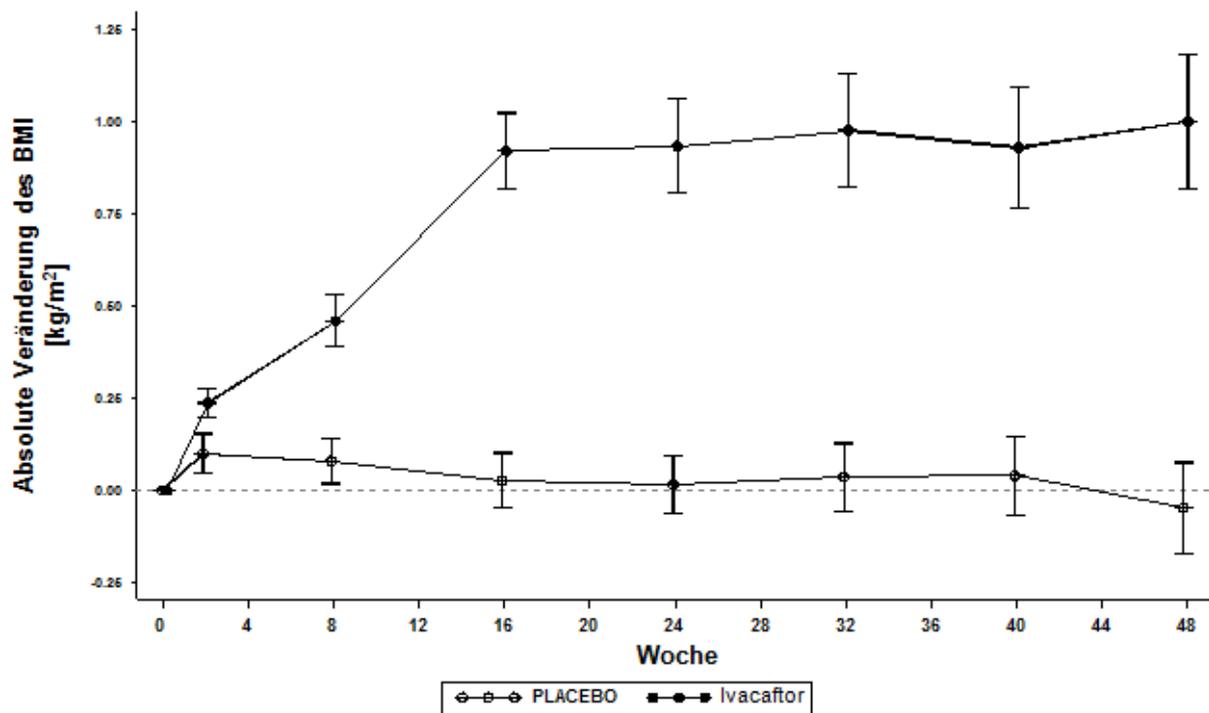


Abbildung 6: Absolute Veränderung des BMI im Vergleich zum Ausgangswert in Studie VX08-770-102 bis Woche 48.

#### Studie VX08-770-102 – Body-Mass-Index [kg/m<sup>2</sup>]

Nach 24 Behandlungswochen betrug die adjustierte mittlere Zunahme des BMI in der Ivacaftorgruppe 0,92kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu -0,02kg/m<sup>2</sup> in der Placebogruppe (siehe Tabelle 4-35). Dieser geschätzte Behandlungsunterschied von 0,94kg/m<sup>2</sup> (95%-iges KI: 0,62-1,26) war statistisch signifikant (P=0,0001). Die adjustierte mittlere Zunahme des BMI in der Ivacaftorgruppe übertraf diejenige der Placebogruppe auch in Woche 48 (0,91 vs. -0,02kg/m<sup>2</sup>). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 0,93 kg/m<sup>2</sup> (95%-iges KI: 0,48-1,38) und war ebenfalls statistisch signifikant (P<0,0001). Dieser Unterschied nahm im Laufe dieser Studiendauer zu und wurde im Laufe der Erweiterungsphase aufrechterhalten oder nahm in dieser weiter zu (siehe Abbildung 6).

#### Studie VX08-770-102 – altersabhängige z-Werte des Body-Mass-Index

Für die 47 der Teilnehmer im Alter von ≤20 Jahren wurden mittels CDC-Wachstumstabellen die altersabhängigen z-Werte des BMI berechnet und für Studie VX08-770-102 in Tabelle 4-35 zusammenfassend dargestellt. Nach 24 Behandlungswochen betrug die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des BMI in der Ivacaftorgruppe 0,2989 Punkte im Vergleich zu -0,0441 Punkten in der Placebogruppe. Dieser geschätzte Behandlungsunterschied von 0,3431 Punkten (95%-iges KI: 0,1419-0,5443) war statistisch signifikant (P=0,0010). Die adjustierte mittlere Zunahme der z-Werte in der Ivacaftorgruppe

übertraf diejenige der Placebogruppe auch in Woche 48 (0,2491 vs. -0,0765 Punkte). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 0,3256 Punkte (95%-iges KI: 0,0015-0,6497) und war statistisch signifikant ( $P=0,0490$ ).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“ aus Studie VX08-770-103

Visite/Zeitraumen	Behandlungs-arm	Stichproben-Statistik		Absolute Veränderung vom Ausgangswert		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittel	n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
<b>Parameter: Körpergewicht [kg]</b>							
Studienbeginn	Placebo	26	30,04				
	Ivacaftor	26	31,81				
Woche 24	Placebo	23	31,73	26	1,79		
	Ivacaftor	26	35,62	26	3,69	1,90 (0,86; 2,94)	0,0004
Woche 48	Placebo	22	32,40	26	3,08		
	Ivacaftor	26	37,92	26	5,85	2,77 (1,31; 4,23)	0,0002
<b>Parameter: altersabhängiger z-Wert des Körpergewichts</b>							
Studienbeginn	Placebo	26	-0,1574				
	Ivacaftor	26	-0,0175				
Woche 24	Placebo	23	-0,1644	26	0,0083		
	Ivacaftor	26	0,2843	26	0,2812	0,2730 (0,1508; 0,3951)	<0,0001
Woche 48	Placebo	22	-0,3563	26	-0,0931		
	Ivacaftor	26	0,3370	26	0,2942	0,3873 (0,2406; 0,5340)	<0,0001
<b>Parameter: BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>							
Studienbeginn	Placebo	26	16,83				
	Ivacaftor	26	17,13				
Woche 24	Placebo	22	17,17	26	0,22		
	Ivacaftor	26	18,22	26	1,03	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Woche 48	Placebo	22	16,82	26	0,25		
	Ivacaftor	26	18,62	26	1,34	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
<b>Parameter: altersabhängiger z-Wert des BMI</b>							
Studienbeginn	Placebo	26	0,0808				
	Ivacaftor	26	0,0877				
Woche 24	Placebo	22	0,0791	26	-0,330		
	Ivacaftor	26	0,4223	26	0,3046	0,3376 (0,1607; 0,5144)	0,0002
Woche 48	Placebo	22	-0,1949	26	-0,1755		
	Ivacaftor	26	0,4440	26	0,2788	0,4543 (0,2575; 0,6511)	<0,0001

KI: Konfidenzintervall; LS: *least squares*; BMI: *Body-Mass-Index*

Anmerkungen: Die Stichprobenstatistik wurde anhand nichtadjustierter Werte berechnet.

Die z-Werte wurden anhand der der Wachstumstabellen des *National Centers for Health Statistics* für Alter und Geschlecht berechnet. Z-Werte für Patienten älter als 240 Monate zum Zeitpunkt der Messung wurden nicht berechnet.

<sup>a</sup> Die Schätzer wurden mittels eines linearen Mischeffektmodells mit dem entsprechenden Gewichtsparameter (Körpergewicht, z-Wert des Körpergewichts, BMI oder z-Wert des BMI) und der Behandlung als fixe Effekte sowie dem Schnittpunkt, der Visite (Studientage, inklusive aller Visiten bis Woche 24 oder 48) und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als zufällige Effekte mit einer Adjustierung nach dem Wert zu Studienbeginn für den Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und der Altersgruppe berechnet.

<sup>b</sup> P-Werte für den Behandlungseffekt in Woche 24 (berechnet als lineare Differenz an Behandlungstag 168) und Woche 48 (berechnet als lineare Differenz an Behandlungstag 336)

### Studie VX08-770-103 - Körpergewicht [kg]

In Studie VX08-770-103 (siehe Tabelle 4-36) betrug die adjustierte mittlere Gewichtszunahme in der Ivacaftorgruppe nach 24 Wochen 3,69kg im Vergleich zu 1,79kg in der Placebogruppe. Dieser geschätzte Behandlungsunterschied von 1,90kg (95%-iges KI: 0,86-2,94) war statistisch signifikant ( $P=0,0004$ ). Die adjustierte mittlere Gewichtszunahme in der Ivacaftorgruppe übertraf diejenige der Placebogruppe auch in Woche 48 (5,85 vs. 3,08kg). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 2,77kg (95%-iges KI: 1,31-4,23) und war ebenfalls statistisch signifikant ( $P=0,0004$ ). Dieser Unterschied nahm im Laufe dieser Studiendauer zu und wurde im Laufe der Erweiterungsphase aufrechterhalten oder nahm in dieser weiter zu.

### Studie VX08-770-103 – altersabhängige z-Werte des Körpergewichts

Für die Patienten wurden mittels der Wachstumstabellen des *National Centers for Health Statistics* die altersabhängigen z-Werte des Körpergewichts berechnet und deren adjustierte mittlere Zunahme für Studie VX08-770-103 in Tabelle 4-36 zusammenfassend dargestellt. Nach 24 Wochen betrug die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des Gewichts in der Ivacaftorgruppe 0,2812 Punkte im Vergleich zu 0,0073 Punkten in der Placebogruppe. Dieser Behandlungsunterschied von 0,2730 Punkten (95%-iges KI: 0,1508-0,3951) war statistisch signifikant ( $P<0,0001$ ). Die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des Gewichts übertraf in der Ivacaftorgruppe diejenige der Placebogruppe auch in Woche 48 (0,2942 vs. -0,0931 Punkte). Der Behandlungsunterschied betrug 0,3873 Punkte (95%-iges KI: 0,2496-0,5340) und war ebenfalls statistisch signifikant ( $P<0,0001$ ).

### Studie VX08-770-103 – Body-Mass-Index [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]

Die adjustierte mittlere Zunahme des BMI ist in Tabelle 4-36 dargestellt. Nach 24 Behandlungswochen betrug die adjustierte mittlere Zunahme des BMI in der Ivacaftorgruppe  $1,03\text{kg}/\text{m}^2$  im Vergleich zu  $0,22\text{kg}/\text{m}^2$  in der Placebogruppe. Dieser Behandlungsunterschied von  $0,81\text{kg}/\text{m}^2$  (95%-iges KI: 0,34-1,28) war statistisch signifikant ( $P=0,0003$ ). In der Ivacaftorgruppe übertraf die Zunahme des BMI diejenige der Placebogruppe auch in Woche 48 ( $1,34$  vs.  $0,25\text{kg}/\text{m}^2$ ). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug  $1,09\text{kg}/\text{m}^2$  (95%-iges KI: 0,51-1,67) und war ebenfalls statistisch signifikant ( $P=0,0008$ ). Dieser Unterschied nahm im Laufe dieser Studiendauer zu und wurde im Laufe der Erweiterungsphase aufrechterhalten oder nahm in dieser weiter zu.

### Studie VX08-770-103 – altersabhängige z-Werte des Body-Mass-Index

Für die Patienten wurden mittels der Wachstumstabellen des *National Centers for Health Statistics* die altersabhängigen z-Werte des BMI berechnet und deren adjustierte mittlere Zunahme für Studie VX08-770-103 in Tabelle 4-36 zusammenfassend dargestellt. Nach 24 Behandlungswochen betrug die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des BMI in der Ivacaftorgruppe 0,3046 Punkte im Vergleich zu -0,0330 Punkten in der

Placebogruppe. Dieser geschätzte Behandlungsunterschied von 0,3376 Punkten (95%-iges KI: 0,1607-0,5144) war statistisch signifikant ( $P < 0,0001$ ). Die adjustierte mittlere Zunahme der altersabhängigen z-Werte des BMI in der Ivacaftorgruppe übertraf diejenige der Placebogruppe in Woche 48 (0,2788 vs. -0,1755 Punkte). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 0,4543 Punkte (95%-iges KI: 0,2575-0,6511) und war ebenfalls statistisch signifikant ( $P < 0,0001$ ). Dieser Unterschied nahm im Laufe dieser Studiendauer zu und wurde im Laufe der Erweiterungsphase aufrechterhalten oder nahm in dieser weiter zu.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse für Gewicht und BMI der Studien VX08-770-102 und -103

In beiden Studien war der Unterschied des Gewichts in Woche 24 nach der Behandlung mit Ivacaftor im Vergleich zu Placebo substantiell und statistisch signifikant. Dieser Unterschied wurde in Woche 48 aufrechterhalten (Studie 102) oder vergrößerte sich (Studie 103).

Als Vergleich dieses Unterschieds mit der Gesamtpopulation wurden unter anderem die altersabhängigen z-Werte des BMI für Patienten  $\leq 20$  Jahre analysiert. Dabei repräsentiert ein z-Wert von 0 die 50. Perzentile der Standardwerte aus den Wachstumstabellen und entspricht damit der Norm der Vergleichspopulation.

In beiden Studien nahmen die z-Werte in Woche 48 relativ zum Ausgangswert in den Ivacaftorgruppen substantiell zu, verschlechterten sich aber in den Placebogruppen (siehe Abbildung 7). In Studie VX08-770-102 verbesserten sich die z-Werte des BMI innerhalb der mit Ivacaftor behandelten Patientengruppe von Werten unterhalb der 50. Perzentile zu Studienbeginn und erreichten Werte über der 50. Perzentile, auch in Woche 48. Damit näherte sich die Ivacaftorgruppe von einem Defizit bezüglich des Körpergewichts an den erwarteten Normalwert an. Innerhalb desselben Zeitraums verschlechterten sich die Werte der Patienten in der Placebogruppe, diese Patienten entwickelten demnach also eine noch ausgeprägtere Entwicklungsstörung. In Studie VX08-770-103 starteten die Patienten mit z-Werten größer als die 50. Perzentile. Bei Patienten aus der Ivacaftorgruppe verbesserten sich die z-Werte des BMI bis Woche 48, während sich die Werte in der Placebogruppe substantiell unter die 50. Perzentile verschlechterten. Diese Ergebnisse sind daher mit denjenigen aus Studie 102 vergleichbar.

Gemäß der Ernährungsrichtlinien für Patienten mit CF sind diese ausgeprägten Unterschiede der Wachstumsraten zugunsten von Ivacaftor sowie die Beständigkeit der nach Alter adjustierten Parameter für den Ernährungs- und Entwicklungszustand über die 50. Perzentile hinaus klinisch wertvolle Ergebnisse (48). Da es sich bei z-Werten um Größen handelt, die an die normalen Wachstumsverhältnisse der Gesamtbevölkerung angepasst sind, weisen die Verbesserungen unter Ivacaftor einen für Kinder normaleren Ernährungszustand aus, der zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann.

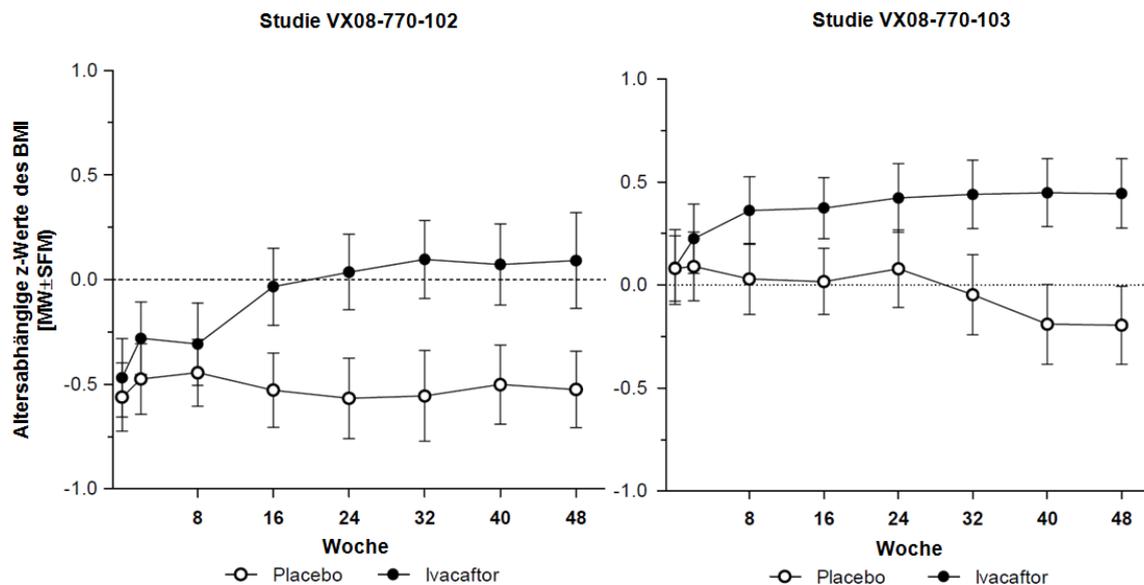


Abbildung 7: Altersabhängige z-Werte des BMI zwischen Studienbeginn und Woche 48 in den Studien VX08-770-102 und -103; MW: Mittelwert; SFM: Standardfehler des Mittelwerts

#### 4.3.1.3.1.8 Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren füllten die Version CFQ-R [ <i>child</i> ] eigenständig aus, und die Eltern bzw. der gesetzliche Vormund füllte zusätzlich die Version CFQ-R [ <i>parent/caregiver</i> ] aus. Patienten ab 14 Jahre füllten die Version CFQ-R [ <i>adult and adolescent</i> ] selbständig aus.
VX08-770-103	Bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde der Fragebogen CFQ-R [ <i>child</i> ] im Interviewer-Format zusammen mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter ausgefüllt, der Fragebogen CFQ-R [ <i>parent/caregiver</i> ] von einem Elternteil oder einem gesetzlichen Betreuer
VX08-770-102 und VX08-770-103	Die Patienten füllten den Fragebogen vor Verabreichung der Studienmedikation in ihrer Muttersprache aus. Die Fragebögen dokumentierten demografische Informationen, zusammen mit Daten zur Lebensqualität, Schule, Arbeit und alltäglichen Aktivitäten sowie mit CF assoziierte Beschwerden und Symptome. Der Fragebogen ist in 9 gesundheitsbezogene, die Lebensqualität betreffende Domänen unterteilt: Körper, Rolle/Schule, Vitalität, Emotionen, Soziales, Körperbild, Nahrungsgewohnheiten, Belastung durch die Behandlung, Wahrnehmung der Gesundheit. Die Fragen im CFQ-R waren auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (z. B. Immer/oft/manchmal/nie). Die einzelnen Fragen werden zu einer Domänen-Punktzahl zusammengefasst und auf einen Wert zwischen 0 und 100 Punkten quantifiziert. Dabei stand eine hohe Punktzahl für eine bessere Beurteilung. Es wird für den CFQ-R keine Gesamtpunktzahl berechnet, die einzelnen Domänen weisen voneinander getrennte Veränderungen der Lebensqualität aus.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-770-103	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Fragebogen CFQ-R ist ein für die CF spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien bei CF und mit Medikamenten zur Behandlung der CF eingesetzt (27). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als minimale klinisch signifikante Differenz (*minimal clinically important difference*, MCID) gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (28) Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt für die Zulassung durch Regulationsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung. Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität durch die Patienten (*patient-reported-outcome*, PRO), welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst. Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse eines PRO wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln. Die Fragebögen wurden, je nach Alter, von den Patienten, den Eltern/Betreuern und den Prüfarzten der Zuteilung in die Behandlungsarme gegenüber verblindet ausgefüllt.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42), dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48“ ist wahrscheinlich. Die

gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der primäre Fokus der Analyse dieses Endpunkts bestand in der Auswertung der Domäne „Atmungssystem“ und erfolgte auf die gleiche Weise wie die primäre Analyse des primären Endpunktes. Daher wurde ein Mischeffektmodell für wiederholte Messungen (*mixed-effects model for repeated measures*, MMRM), das von einem stabilen Behandlungseffekt über die Zeit ausgeht, als primäre Analyseverfahren zur Bestimmung des Behandlungseffekts bis zur Woche 24 und 48 gewählt. Zudem wurden die Mittelwerte der CFQ-R-Punktzahl, die *Least-Squares*-Mittelwerte für die Differenzen der CFQ-R-Punktzahlen zwischen den Gruppen und die Konfidenzintervalle für alle Erhebungszeitpunkte aufgeführt. Die Punktzahl der Domäne „Atmungssystem“ zu Studienbeginn wurde dabei als zusätzliche Kovariate verwendet. Insgesamt fanden zwei Analysen statt: die erste betraf die Auswertung aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 24, die zweite beinhaltete die Auswertung aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 48. Das Hauptaugenmerk der Analyse für diesen Endpunkt bestand in der Untersuchung der Daten bis zu Woche 24.

Für die Daten aus Studie VX08-7701-02 wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Absolute Veränderung der Punktzahl im CFQ-R im Studienverlauf“ durchgeführt. Sie betraf die Werte zwischen Studienbeginn und Woche 24 und beinhaltete folgende Analysen:

- *Pattern-Mixture*-Modell (PMM) im Falle einer Abbruchrate von >10% (entweder insgesamt oder in einer der Studienarme)
- ANCOVA ohne Imputation fehlender Daten
- ANCOVA mit *Last-Observation-Carried-Forward*-Imputation
- ANCOVA mit *Worst-Case*-Imputation
- ANCOVA mit Imputation auf Basis des Gründe für einen Studienabbruch (*dropout reason-based*)

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R " im Verlauf der Studie VX08-770-102

Visite oder Zeitrahmen	Behandlungsarm	Absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie VX08-770-102</b>					
bis Woche 24 für CFQ-R [teen/adult]	Placebo	65	-1.25		
	Ivacaftor	76	5.81	7,06 (3,66; 10,46)	< 0,0001
bis Woche 24, gepoolt für CFQ-R [teen/adult] und [child]	Placebo	71	-2.10		
	Ivacaftor	80	5,97	8,08 (4,73; 11,42)	< 0,0001

Visite oder Zeitraumen	Behandlungsarm	Absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert $t^a$		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
bis Woche 48 für CFQ-R [teen/adult]	Placebo	65	-1,73		
	Ivacaftor	76	5,85	7,59 (4,28; 10,90)	< 0,0001
bis Woche 48, gepoolt für CFQ-R [teen/adult] und [child]	Placebo	71	-2,65		
	Ivacaftor	80	5,94	8,60 (5,32; 11,87)	< 0,0001

CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; KI: Konfidenzintervall; LS: *least squares*; MMRM: *mixed-effects model for repeated measures*; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen

<sup>a</sup> Die Schätzer für die absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert wurden mithilfe eines MMRM mit der absoluten Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable und der kategorisierten Visite (Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40 und Woche 48), Behandlungsarm sowie Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für die Punktzahl auf der Domäne Atmungssystem und Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.

<sup>b</sup> P-Werte für die Gesamtpunktzahl nach dem Ausgangswert, ermittelt nach dem Behandlungseffekt

Für die Analysen in Studie VX08-770-102 wurden die Punktzahlen der Fragebögen für Kinder sowie die gepoolten Punktzahlen für Kinder und Teenager/Erwachsene dargestellt (siehe Tabelle 4-39). Bis Woche 24 zeigte sich in der Ivacaftorgruppe eine Verbesserung von 5,97 Punkten gegenüber einer Verschlechterung in der Placebogruppe von -2,10 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen diesen Gruppen betrug 8,08 Punkte (95%-iges KI: 4,73-11,42). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (P<0,0001). Diese Abweichungen manifestierten sich ab Tag 15 und wurden im gesamten restlichen Studienverlauf aufrecht erhalten (40), Abbildung 11-2. Die Ergebnisse für die Teenager/Erwachsenen waren mit denjenigen der Kinder vergleichbar, der Behandlungseffekt betrug 7,07 Punkte (95%-iges KI: 3,66-10,46) und war ebenfalls statistisch signifikant (P<0,0001).

Bis Woche 48 zeigte sich in der Ivacaftorgruppe eine Verbesserung von 5,94 Punkten gegenüber einer Verschlechterung in der Placebogruppe von -2,65 Punkten bezüglich der gepoolten Daten für Kinder und Teenager/Erwachsene. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen diesen Gruppen betrug 8,60 Punkte (95%-iges KI: 5,32-11,87). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (P<0,0001). Diese Abweichungen wurden im gesamten Verlauf der Erweiterungsphase aufrecht erhalten (42), Abbildung 11-2, keine der Domänen des CFQ-R verschlechterte sich. Die Ergebnisse für die Teenager/Erwachsenen waren mit denjenigen der Kinder vergleichbar, der Behandlungseffekt betrug 7,59 Punkte (95%-iges KI: 4,28-10,90) und war ebenfalls statistisch signifikant (P<0,0001).

Weiterhin zeigen sich konsistente Verbesserungen zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo auch für andere gesundheitsbezogene Domänen der Lebensqualität im

CFQ-R. Folgende geschätzte Behandlungsunterschiede bis Woche 24 bezüglich der weiteren Domänen wurden für die Kinder zwischen 12 und 13 Jahren ermittelt:

- „körperliches Befinden“: 4,19 Punkte (95%-iges KI: 1,09-7,28; P = 0,0083)
- „Soziales“: 4,42 Punkte (95%-iges KI: 1,70-7,14; P = 0,0016)
- „Nahrungsaufnahme“: 3,09 Punkte (95%-iges KI: 0,91-5,27; P=0,0058)

Sämtliche Behandlungsunterschiede waren signifikant (P höchstens <0,01). Die Unterschiede in den anderen Domänen des CFQ-R waren statistisch nicht signifikant. Da für den CFQ-R keine Gesamtpunktzahl berechnet wird, sind die Verbesserungen aller Domänen bei der Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getrennt zu betrachten.

Folgende geschätzte Behandlungsunterschiede bis Woche 24 bezüglich der weiteren Domänen wurden für Teenager und Erwachsene (ab 14 Jahren) ermittelt:

- „körperliches Befinden“: 5,21 Punkte (95%-iges KI: 2,05-8,38; P=0,0014)
- „Vitalität“: 5,45 Punkte (95%-iges KI: 1,97-8,94; P=0,0024)
- „Soziales“: 4,21 Punkte (95%-iges KI: 1,36-7,06; P=0,0041)
- „Nahrungsaufnahme“: 2,80 Punkte (95%-iges KI: 0,62-4,98; P=0,0122)
- „Gesundheit“: 7,57 Punkte (95%-ige KI: 4,41-10,73; P<0,0001)

Sämtliche Behandlungsunterschiede waren signifikant (P<0,05). Die Unterschiede in den anderen Domänen des CFQ-R waren statistisch nicht signifikant. Sämtliche der zusätzlich zur Domäne „Atmungssystem“ aufgeführten Ergebnisse waren nicht als Endpunkte der Studie vorgegeben und werden hier lediglich der Vollständigkeit halber aufgeführt. Da für den CFQ-R keine Gesamtpunktzahl berechnet wird, sind die Verbesserungen aller Domänen bei der Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität getrennt zu betrachten.

Tabelle 4-40: Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R" im Verlauf der Studie VX08-770-103

Visite oder Zeitpunkt	Behandlungs- arm	Sitichprobenstatistik		Absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittel	n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
<b>Kinder zwischen 6 und 11 Jahren</b>							
Ausgangswert	Placebo	26	80,13				
	Ivacaftor	26	78,20				
Punkte Differenz bis Woche 24	Placebo	23	2,17	25	0,25		
	Ivacaftor	26	4,17	26	6,31	6,06 (-1,41; 13,53)	0,1092

Visite oder Zeitpunkt	Behandlungs- arm	Sitchprobenstatistik		Absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittel	n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
Punkte Differenz bis Woche 48	Placebo	22	0,75	25	1,00	5,06 (-1,64; 11,76)	0,1354
	Ivacaftor	26	7,37	26	6,06		
<b>Eltern/Betreuer</b>							
Ausgangswert	Placebo	26	80,77				
	Ivacaftor	26	81,19				
Punkte Differenz bis Woche 24	Placebo	23	-0,72	25	-1,05	5,93 (0,50; 11,36)	0,0330
	Ivacaftor	26	6,62	26	4,88		
Punkte Differenz bis Woche 48	Placebo	22	-3,29	25	-1,19	4,88 (-0,44; 10,20)	0,0713
	Ivacaftor	26	1,66	26	3,69		

CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (Domäne Atmungssystem); KI: Konfidenzintervall;  
LS: *least squares*; MMRM: *mixed-effects model for repeated measures*; FEV<sub>1</sub>: forciertes  
Einsekundenvolumen

<sup>a</sup> Die Schätzer für die absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert wurden mithilfe eines MMRM mit der absoluten Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable und der kategorisierten Visite (Tag 15, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 32, Woche 40 und Woche 48), Behandlungsarm sowie Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für die Punktzahl auf der Domäne Atmungssystem und Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.

<sup>b</sup> P-Werte für die Gesamtpunktzahl nach dem Ausgangswert, ermittelt nach dem Behandlungseffekt

Im Rahmen der Studie VX08-770-103 wurden zwei verschiedenen Versionen des CFQ-R verwendet: Eine mit Befragung des Patienten (für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren) sowie eine, welche der Eltern bzw. Betreuer ausfüllten. Tabelle 4-40 zeigt den nach Zeiträumen untergliederten Behandlungseffekt von Ivacaftor und Placebo für diese Fragebögen. Der adjustierte mittlere Unterschied der Punktzahl im CFQ-R in Woche 24 relativ zum Ausgangswert war für Kinder in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (6,31 vs. 0,25 Punkte). Der geschätzte Behandlungseffekt betrug 6,06 Punkte (95%-iges KI: -1,41-13,53) und war statistisch nicht signifikant (P=0,1092). Auch der adjustierte mittlere Unterschied der Punktzahl im CFQ-R in Woche 48 relativ zum Ausgangswert war für Kinder in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (6,06 vs. 1,00 Punkte). Der geschätzte Behandlungseffekt betrug 5,06 Punkte (95%-iges KI: -1,64-11,76) und war ebenfalls statistisch nicht signifikant (P=0,1354). Unter den mit Ivacaftor behandelten Patienten lagen qualitative Verbesserungen in der CFQ-R-Punktzahl für die Befragung der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren ab Tag 15 der Behandlung vor, die ab diesem Zeitpunkt im gesamten Studienverlauf mit unterschiedlicher, inkonsistenter Ausprägung bestanden.

Der adjustierte mittlere Unterschied der Punktzahl im CFQ-R in Woche 24 relativ zum Ausgangswert war für im Fragebogen für die Eltern/Betreuer in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (4,88 vs. -1,05 Punkte). Der geschätzte Behandlungseffekt betrug 5,93

Punkte (95%-iges KI: 0,50-11,36) und war statistisch signifikant ( $P=0,0330$ ). Auch der adjustierte mittlere Unterschied der Punktzahl im CFQ-R in Woche 48 relativ zum Ausgangswert war für Kinder in der Ivacaftorgruppe höher als in der Placebogruppe (3,69 vs. -1,19 Punkte). Der geschätzte Behandlungseffekt betrug 4,88 Punkte (95%-iges KI: -0,44-10,20) und war statistisch nicht signifikant ( $P=0,0713$ ).

Weiterhin zeigen sich konsistente Verbesserungen zugunsten der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo auch für andere gesundheitsbezogene Domänen der Lebensqualität im CFQ-R, vor allem bezüglich der Domäne „Gewicht“ in der CFQ-R-Version für Eltern/Betreuer mit einem Behandlungsunterschied von 15,58 Punkten (95%-iges KI: 5,85-25,31;  $P=0,0023$ ) in Woche 48. Qualitative Verbesserungen wurden in sämtlichen anderen Domänen in beiden Versionen des CFQ-R und sowohl in den Wochen 24 als auch 48 verzeichnet (42). Sämtliche der zusätzlich zur Domäne „Atmungssystem“ aufgeführten Ergebnisse waren nicht als Endpunkte der Studie vorgegeben und werden hier lediglich der Vollständigkeit halber aufgeführt.

### Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48“

Tabelle 4-41: Sensitivitätsanalysen für die „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R“ bis Woche 24

Sensitivitätsanalyse	Behandlungs-arm	Absolute Gesamteveränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs Placebo)	
		n	LS Mean	Unterschied (95% KI)	P-Wert
<b>Studie VX08-770-102</b>					
ANCOVA <sup>a</sup>	Placebo	71	-2,68		
	Ivacaftor	80	6,53	9,20 (5,77, 12,63)	< 0,0001
ANCOVA mit LOCF <sup>b</sup>	Placebo	71	-2,69		
	Ivacaftor	80	6,63	9,32 (5,85, 12,78)	< 0,0001
ANCOVA mit <i>Worst-Case-Imputation</i> <sup>b</sup>	Placebo	71	-3,02		
	Ivacaftor	80	6,40	9,42 (6,03, 12,81)	< 0,0001
ANCOVA mit <i>Dropout Reason-Based-Imputation</i> <sup>b</sup>	Placebo	71	-2,83		
	Ivacaftor	80	6,49	9,33 (5,89, 12,76)	< 0,0001

ANCOVA: *analysis of covariance*; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *last observation carried forward*; LS: *least squares*

<sup>a</sup> ANCOVA der mittleren Veränderung bis Woche 24 mit der Behandlung als Haupteffekt und Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter und Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert; keine Imputation fehlender Daten

<sup>b</sup> Mit (a) identisches ANCOVA-Modell mit Imputation fehlender Daten mittels der LOCF-Methode, der *Worst-Case*-Methode sowie der *Dropout-Reason-Based*-Methode, wie angegeben

Zur Bewertung eines möglichen Einflusses fehlender Daten wurde in Studie VX08-770-102 eine ANCOVA bezüglich der mittleren Veränderung der Punktzahlen im CFQ-R relativ zum Ausgangswert bis Woche 24 durchgeführt. Diese Analyse bestand aus einer ANCOVA ohne Imputation fehlender Daten und aus ANCOVAs mit Imputation durch folgende Methoden: *Last-Observation-Carried-Forward*, *Worst-Case* und *Dropout-Reason-Based*. Sämtliche dieser Analysen zeigten einen signifikanten Unterschied ( $P < 0,0001$ ) der mittleren Veränderung in der CFQ-R-Punktzahl zugunsten von Ivacaftor im Vergleich mit Placebo. Diese Ergebnisse waren konsistent mit denjenigen der primären Analyse dieses Endpunktes.

### Zusammenfassung der Ergebnisse für die Punktzahl im CFQ-R der Studien VX08-770-102 und -103

In beiden Studien resultierte die Behandlung mit Ivacaftor in raschen Verbesserungen der mittels des CFQ-R Fragebogens (Domäne „Atmungssystem“) erhobenen Beeinträchtigungen der Lebensqualität aufgrund respiratorischen Symptome im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserungen wurden als mittlere absolute Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ausgedrückt, manifestierten sich in beiden Studien ab Tag 15 der Behandlung mit Ivacaftor und wurden in Studie VX08-770-102 konsistent aufrecht erhalten (siehe Abbildung 8). In

beiden Studien übertrafen die geschätzten Behandlungsunterschiede zwischen Ivacaftor und Placebo die klinisch minimal signifikante Differenz von mindestens 4 Punkten bis Woche 24 und 48, diese waren für Studie 103 jedoch statistisch nicht signifikant. Diesbezüglich sei angemerkt, dass in Studie 102 die gepoolte CFQ-R-Punktzahl zu Studienbeginn 69,6 Punkte, während in Studie 103 die Punktzahl für Kinder zu Studienbeginn 79,2 Punkte betrug. Die relativ hohe Anfangspunktzahl in Studie 103, zusammen mit der geringen Zahl der Studienteilnehmer, kann dazu geführt haben, dass in dieser Studie und für diese Population keine signifikanten Behandlungseffekte ermittelt werden konnten.

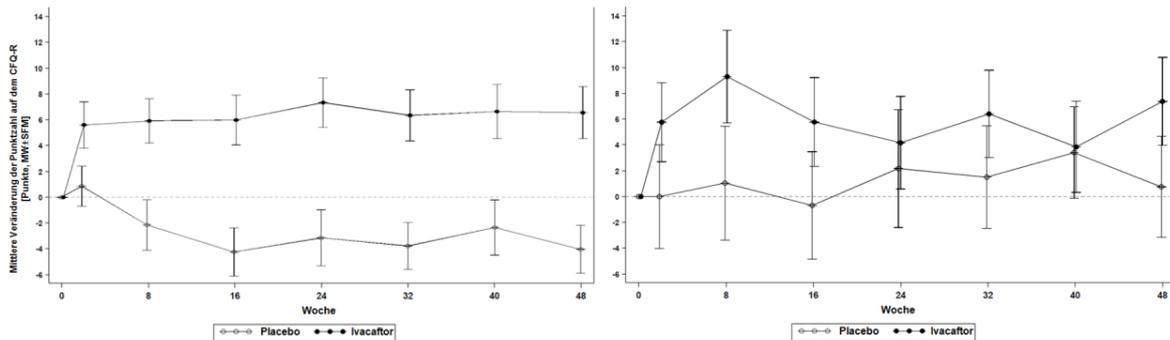


Abbildung 8: Mittlere Veränderung der Punktzahl im CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“), in den Studien VX08-770-102 und -103

**4.3.1.3.1.9 Endpunkt „Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

*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 Endpunkt „Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	<p>Die Patienten (oder die Eltern/Betreuer des Patienten) füllten den EuroQol-Fragebogen (EQ-5D) für Patienten im Alter von 12 Jahren und älter vor Einnahme der jeweiligen Dosis der Studienmedikation an den Visiten der Tage -14, 1, 15 sowie der Wochen 24 und 48 aus.</p> <p>Bei diesem Fragebogen handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen zur patienteneigenen Beurteilung als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (31). Er besteht aus den 5 Dimensionen Beweglichkeit, Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Aus diesen Dimensionen wird ein einzelner Indexwert berechnet.</p> <p>Zu jeder Visite musste der Fragebogen ausgefüllt sein, bevor jegliche Untersuchungen (außer dem CFQ-R) vorgenommen wurden.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42), dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Der primäre Fokus der Analyse dieses Endpunkts bestand in der Auswertung des Gesamtindexwertes und erfolgte auf die gleiche Weise wie die primäre Analyse des primären Endpunktes. Daher wurde ein Mischeffektmodell für wiederholte Messungen (mixed-effects model for repeated measures, MMRM), das von einem stabilen Behandlungseffekt über die Zeit ausgeht, als primäre Analysemethode zur Bestimmung des Behandlungseffekts bis zur Woche 24 und 48 gewählt. Zudem wurden die Mittelwerte des EQ-5D-Indexwertes, die Least-Squares-Mittelwerte für die Differenzen der EQ-5D-Indexwerte zwischen den Gruppen und die Konfidenzintervalle für alle Erhebungszeitpunkte aufgeführt. Der EQ-5D-Indexwert zu Studienbeginn wurde dabei als zusätzliche Kovariate verwendet. Insgesamt fanden zwei Analysen statt: die erste betraf die Auswertung aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 24, die zweite beinhaltete die Auswertung aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 48. Das Hauptaugenmerk der Analyse für diesen Endpunkt bestand in der Untersuchung der Daten bis zu Woche 24.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Visite oder Zeitraumen	Treatment Group	Stichprobenstatistik		Absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittelwert	n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
Anfangswert	Placebo	73	0,939				
	Ivacaftor	82	0,930				
Gesamt- Indexwert in Woche 24	Placebo	73	0,929	73	-0,015		
	Ivacaftor	82	0,937	82	0,004	0,019 (0,002, 0,036)	0,0320
Gesamt- Indexwert in Woche 48	Placebo	73	0,931	73	-0,017		
	Ivacaftor	82	0,935	82	0,002	0,018 (0,002, 0,035)	0,0305

CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; KI: Konfidenzintervall; LS: *least squares*; MMRM: *mixed-effects model for repeated measures*; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen

Note: Sample statistics are unadjusted results.

<sup>a</sup> Die Schätzer wurden mithilfe eines MMRM mit der absoluten Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable und der kategorisierten Visite, dem Behandlungsarm sowie Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter, Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und Indexwert des EQ-5D und unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet.

<sup>b</sup> P-Werte für die Gesamtpunktzahl nach dem Ausgangswert als Hauptbehandlungseffekt

Die absolute mittlere Veränderung des EQ-5D-Indexwerts nach 24 Wochen war in der Ivacaftorgruppe höher (0,004 Punkte) als in der Placebogruppe (-0,015 Punkte). Der geschätzte Behandlungseffekt betrug 0,019 Punkte (95%-iges Konfidenzintervall: 0,002; 0,036). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (P=0,0320).

Auch in Woche 48 war die absolute mittlere Veränderung des EQ-5D-Indexwerts in der Ivacaftorgruppe höher (0,002 Punkte) als in der Placebogruppe (-0,017 Punkte). Der geschätzte Behandlungseffekt betrug 0,018 Punkte (95%-iges Konfidenzintervall: 0,002; 0,035). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (P=0,0305).

#### 4.3.1.3.1.10 Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102 und VX08-770-103	Die spirometrische Messung des forcierten Einsekundenvolumens (in Liter) wurde gemäß der Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> vorgenommen und nach <i>Knudson</i> -Standards bezüglich Alter, Geschlecht und Körpergröße normalisiert (49). Der Vergleich der Messungen zu den Visiten im Rahmen der Behandlungs- und Erweiterungsphasen erfolgte jeweils gegenüber der Messung zu Studienbeginn (Tag 0)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Studienverlauf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
VX08-770-103	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% relativ zum Ausgangswert im Studienverlauf operationalisiert den Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und stellt damit gleichsam einen Surrogatendpunkt für den Behandlungseffekt von Ivacaftor auf die Mortalität dar (zur Begründung des FEV<sub>1</sub>% als Surrogatendpunkt für die Mortalität siehe Abschnitt 4.5.4). Die Erhebung der FEV<sub>1</sub>-Werte erfolgte für die Patienten, die Prüferärzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden (40, 42), dort jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2. Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Studienverlauf“ ist wahrscheinlich. Die Wahl der statistischen Tests ist ausreichend begründet: Basierend auf den Ergebnissen pharmakologischer Studien war von einer raschen und dauerhaften Wirkung von Ivacaftor auf das FEV<sub>1</sub>%, die Chloridkonzentration im Schweiß und den mit CF assoziierten Symptomen auszugehen (46). Daher wurde ein Mischeffektmodell für wiederholte Messungen (*mixed-effects model for repeated measures*, MMRM), das von einem stabilen Behandlungseffekt über die Zeit ausgeht, als primäre Analysemethode zur Bestimmung des Behandlungseffekts bis zur Woche 24 und 48 gewählt. Zudem wurden die Mittelwerte des FEV<sub>1</sub>%, die *Least-Squares*-Mittelwerte für die Differenzen des FEV<sub>1</sub>% zwischen den Gruppen und die Konfidenzintervalle für alle Erhebungszeitpunkte aufgeführt.

Für die Sensitivitätsanalysen erfolgte der Einsatz eines MMRM mit *Toeplitz*-Kovarianz, mit symmetrischer, zusammengesetzter Kovarianz sowie mit autoregressiver Kovarianz erster Ordnung. Der potenzielle Effekt fehlender Daten wurde anhand der Imputation fehlender Daten mittels der *Last-Observation-Carried-Forward*, *Worst-Case*- oder *Dropout-Reason-Based*-Methode überprüft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtveränderung bis Woche 24)

Visite oder Zeitpunkte	Behandlungs- arm	Stichprobenstatistik		Absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittel	n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie VX08-770-102</b>							
Ausgangswert	Placebo	78	63,6688				
	Ivacaftor	83	63,4622				
Gesamte Veränderung: Ausgangswert bis Woche 24	Placebo	78	63,2636	78	-0,1846		
	Ivacaftor	83	73,8214	83	10,3947	10,5793 (8,5666; 12,5920)	< 0,0001
<b>Studie VX08-770-103</b>							
Ausgangswert	Placebo	25	83,0067				
	Ivacaftor	26	84,7272				
Gesamte Veränderung: Ausgangswert bis Woche 24	Placebo	25	82,5177	25	0,1275		
	Ivacaftor	26	97,4677	26	12,5787	12,4511 (6,5627; 18,3395)	<0,0001

KI: Konfidenzintervall; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; LS: *least squares*; MMRM: *mixed effects model for repeated measures* (Mischeffektmodell für wiederholte Messungen)

Anmerkung: Die Stichprobenstatistik repräsentiert nichtadjustierte Ergebnisse

<sup>a</sup> Die Schätzer für die absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert wurden mithilfe eines MMRM mit der absoluten Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable und der kategorisierten Visite (Tag 15, Woche 8, Woche 16 und Woche 24), Behandlungsarm sowie Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter und Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet.

<sup>b</sup> Der P-Wert für die gesamte Veränderung stellt den Hauptwirksamkeitseffekt dar.

Tabelle 4-46 fasst die adjustierte, mittlere, absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% in Studie VX08-770-102 bis Woche 24 im direkten Vergleich zwischen dem Ausgangswert und Woche 24

zusammen. Die Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% war in der Ivacaftorgruppe (10,3947%) größer als in der Placebogruppe (-0,1836%). Der mittels MMRM ermittelte Behandlungseffekt betrug 10,5793% (Konfidenzintervall 8,5666% – 12,5920%) und war statistisch signifikant (P<0,0001).

Auch in Studie VX08-770-103 wurde eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub>% in der Ivacaftorgruppe ermittelt: Diese betrug zwischen Ausgangswert und Woche 24 12,5787% im Vergleich zu -0,01275% in der Placebogruppe. Dieser Behandlungsunterschied von 12,4511% (Konfidenzintervall 6,5627% - 18,3395%) war ebenfalls statistisch signifikant.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Studienverlauf“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel pro Woche bis Woche 48

Visite oder Zeitpunkte	Behandlungs- -arm	Sitchprobenstatistik		Absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittel	n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
<b>Studie VX08-770-102</b>							
Ausgangswert	Placebo	78	63,6688				
	Ivacaftor	83	63,4622				
Tag 15	Placebo	78	64,1037	78	0,3060		
	Ivacaftor	83	72,9648	83	9,6039	9,2979 ( 7,0942; 11,5015)	< 0,0001
Woche 8	Placebo	75	63,4183	75	-0,2358		
	Ivacaftor	83	74,0362	83	10,6754	10,9112 ( 8,5838; 13,2387)	< 0,0001
Woche 16	Placebo	72	63,2565	72	-0,2905		
	Ivacaftor	81	73,9735	81	11,0732	11,3637 ( 8,9446; 13,7827)	< 0,0001
Woche 24	Placebo	71	62,1843	71	-1,5884		
	Ivacaftor	80	74,3332	80	11,0624	12,6508 (10,0864; 15,2151)	< 0,0001
Woche 32	Placebo	70	62,6951	70	-0,9305		
	Ivacaftor	79	74,1013	79	11,0028	11,9333 ( 9,2311; 14,6355)	< 0,0001
Woche 40	Placebo	69	62,2111	69	-1,2388		
	Ivacaftor	79	73,3258	79	10,3496	11,5884 ( 9,0005; 14,1763)	< 0,0001
Woche 48	Placebo	68	62,1384	68	-1,3821		
	Ivacaftor	77	71,8792	77	9,4636	10,8457 ( 8,1961; 13,4952)	< 0,0001
Gesamte Veränderung: Ausgangswert bis Woche 48	Placebo	78	62,8880	78	-0,7657		
	Ivacaftor	83	73,5250	83	10,4615	11,2273 ( 9,2446; 13,2100)	< 0,0001
<b>Studie VX08-770-103</b>							
Ausgangswert	Placebo	25	83,0067				

Visite oder Zeitpunkte	Behandlungs- -arm	Stichprobenstatistik		Absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittel	n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert <sup>b</sup>
Tag 15	Ivacaftor	26	84,7272				
	Placebo	25	83,4174	25	0,1597		
	Ivacaftor	26	97,8125	26	13,2902	13,1304 (6,1504; 20,1105)	0,0004
Woche 8	Placebo	24	80,3785		-1,8633		
	Ivacaftor	26	96,5707		12,0484	13,9117 (6,3254; 21,4980)	0,0006
Woche 16	Placebo	24	83,1851		0,8587		
	Ivacaftor	26	97,5656		13,0434	12,1847 (5,9099; 18,4595)	0,0003
Woche 24	Placebo	23	83,0757		-0,7387		
	Ivacaftor	26	97,9219		13,3997	14,1383 (7,3235; 20,9532)	0,0001
Woche 32	Placebo	22	82,4108		-0,3740		
	Ivacaftor	26	96,7843		12,2621	12,6361 (6,1055; 19,1667)	0,0003
Woche 40	Placebo	22	84,6959		0,4829		
	Ivacaftor	26	91,6794		7,1571	6,6742 (0,1373; 13,2111)	0,0456
Woche 48	Placebo	22	83,5534		-0,7155		
	Ivacaftor	26	94,9129		10,3907	11,1062 (4,4015; 17,8108)	0,0017
Gesamte Veränderung: Ausgangswert bis Woche 48	Placebo	25	82,9396		-0,3129		
	Ivacaftor	26	96,1782		11,6559	11,9688 (6,3928; 17,5448)	<0,0001

KI: Konfidenzintervall; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; LS: *least squares*; MMRM: *mixed effects model for repeated measures* (Mischeffektmodell für wiederholte Messungen)

Anmerkung: Die Stichprobenstatistik repräsentiert nichtadjustierte Ergebnisse

<sup>a</sup> Die Schätzer für die absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert wurden mithilfe eines MMRM mit der absoluten Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable und der kategorisierten Visite (Tag 15, Woche 8, Woche 16 und Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48), Behandlungsarm, Interaktion zwischen Visite und Behandlungsarm sowie Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter und Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet.

<sup>b</sup> Der P-Wert für die gesamte Veränderung zwischen Ausgangswert und Woche 48 ergibt sich aus dem Hauptbehandlungseffekt; Die P-Werte für die einzelnen Visiten ergeben sich aus linearen Vergleichen zwischen den beiden Behandlungsarmen zu der jeweiligen Visite.

Die in Tabelle 4-47 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Behandlungseffekte pro Visite im Vergleich zum Ausgangswert. In diesen wurde das Modell um die Kovariate „Interaktion zwischen Visite und Behandlungsarm“ erweitert, so dass sich die Schätzungen für den Behandlungseffekt von denen aus Tabelle 4-46 unterscheiden.

Die adjustierte, mittlere, absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% in Studie VX08-770-102 bis Woche 24 war in der Ivacaftorgruppe (11,0624%) größer als in der Placebogruppe (-1,5884%). Dieser Unterschied zugunsten von Ivacaftor setzte sich bis Woche 48 fort (9,4636% vs. -1,3821%). Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und mit Placebo bezüglich der Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% waren in dieser Studie zu jedem Zeitpunkt deutlich (zwischen 9,2979 und 12,6508%) und signifikant (P<0,001).

Auch in Studie VX08-770-103 wurde eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub>% in der Ivacaftorgruppe ermittelt: bis Woche 24 13,997% im Vergleich zu -0,7387% in der Placebogruppe, genauso wie nach 48 Wochen (10,3907% vs. -0,3129%). Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und mit Placebo bezüglich der Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% waren in dieser Studie zu jedem Zeitpunkt deutlich (zwischen 6,6742 und 14,1381%) und signifikant P<0,05 in Woche 40, P<0,01 in Woche 48, P<0,001 zu allen anderen Zeitpunkten).

Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt "Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%)" bis Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sensitivitätsanalyse	Behandlungs-arm	Absolute Gesamtveränderung relativ zum Ausgangswert			
		n	LS Mittel	Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
				Unterschied (95% KI)	P-Wert
<b>Studie VX08-770-102</b>					
MMRM mit <i>Toeplitz</i>	Placebo	78	-0,3971		
Kovarianz <sup>a</sup>	Ivacaftor	83	10,6010	10,9981 (9,0047; 12,9914)	< 0,0001

Sensitivitätsanalyse	Behandlungs- arm	Absolute Gesamtveränderung relativ zum Ausgangswert		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert
MMRM mit symmetrischer, zusammengesetzter Kovarianz	Placebo	78	-0,4104	11,0120 (9,0179; 13,0060)	< 0,0001
	Ivacaftor	83	10,6016		
MMRM mit autoregressiver Kovarianz erster Ordnung	Placebo	78	-0,3777	10,9861 (9,1214; 12,8509)	< 0,0001
	Ivacaftor	83	10,6084		
ANCOVA <sup>b</sup>	Placebo	78	-0,3934	10,9809 (8,9795; 12,9822)	< 0,0001
	Ivacaftor	83	10,5875		
ANCOVA mit LOCF <sup>c</sup>	Placebo	78	-0,6482	11,1993 (9,1094; 13,2892)	< 0,0001
	Ivacaftor	83	10,5511		
ANCOVA mit <i>Worst Case</i> Imputation <sup>c</sup>	Placebo	78	-0,7317	11,1619 (9,0798; 13,2440)	< 0,0001
	Ivacaftor	83	10,4302		
ANCOVA mit <i>Dropout- Reason-Based- Imputation</i> <sup>c</sup>	Placebo	78	-0,6602	11,1102 (9,0274; 13,1930)	< 0,0001
	Ivacaftor	83	10,4500		
Stratifizierter Wilcoxon- Test <sup>d</sup>	Placebo	78	-0,0994		< 0,0001
	Ivacaftor	83	9,3603		
<b>Studie VX08-770-103</b>					
MMRM mit <i>Toeplitz</i> Kovarianz <sup>a</sup>	Placebo	25	-0,3127	13,3183 (7,3138; 19,3227)	<0,0001
	Ivacaftor	26	13,0055		

Sensitivitätsanalyse	Behandlungs- arm	Absolute Gesamtveränderung relativ zum Ausgangswert		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	LS Mittel	Unterschied (95% KI)	P-Wert
MMRM mit symmetrischer, zusammengesetzter Kovarianz	Placebo	25	-0,2707		
	Ivacaftor	26	12,0793	13,2500 (7,2258; 19,2742)	<0,0001
MMRM mit autoregressiver Kovarianz erster Ordnung	Placebo	25	-0,3770		
	Ivacaftor	26	13,0442	13,4213 (7,7713; 19,0712)	<0,0001
ANCOVA <sup>b</sup>	Placebo	25	-0,2422		
	Ivacaftor	26	12,9342	13,1763 (7,1718; 19,1809)	<0,0001
ANCOVA mit LOCF <sup>c</sup>	Placebo	25	-0,2596		
	Ivacaftor	26	12,9333	13,1929 (7,1844; 19,2013)	<0,0001
ANCOVA mit <i>Worst Case</i> Imputation <sup>c</sup>	Placebo	25	-0,2645		
	Ivacaftor	26	12,9330	13,1975 (7,1880; 19,2071)	<0,0001
ANCOVA mit <i>Dropout- Reason-Based- Imputation</i> <sup>c</sup>	Placebo	25	-0,2645		
	Ivacaftor	26	12,9330	13,1975 (7,1880; 19,2071)	<0,0001
Stratifizierter Wilcoxon- Test <sup>d</sup>	Placebo	25	0,9318		
	Ivacaftor	26	9,4965		0,0007

ANCOVA: Kovarianzanalyse; KI: Konfidenzintervall; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; LOCF: *last observation carried forward*; LS: *least squares*; MMRM: *mixed effectsmodel for repeated measures*,

<sup>a</sup> Die Schätzer für die absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert wurden mithilfe eines MMRM mit der Absolute Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable und der kategorisierten Visite (Tag 15, Woche 8, Woche 16 und Woche 24), Behandlungsarm sowie Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter und Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und unter Verwendung einer symmetrischen, zusammengesetzten *Toeplitz*- und einer AR(1)-Kovarianzmatrix berechnet, wie angegeben.

<sup>b</sup> ANCOVA der mittleren Veränderung bis Woche 24 mit der Behandlung als Haupteffekt und Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter und Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert; keine Imputation fehlender Daten

<sup>c</sup> Mit (b) identisches ANCOVA-Modell mit Imputation fehlender Daten mittels der LOCF-Methode, der *Worst-Case*-Methode sowie der *dropout-reason-based*-Methode, wie angegeben

<sup>d</sup> Stratifizierter (nach Ausgangswert des Schweregrades des erwarteten FEV<sub>1</sub>% sowie nach Altersgruppe) *Wilcoxon*-Rangsummentest der mittleren Veränderung relative zum Ausgangswert. Die Mediane sind in der LS-Mittel-Spalte dargestellt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zur Beurteilung der Robustheit der primären Analyse bekräftigen die Schlussfolgerung der primären Analyse (siehe Tabelle 4-48) für beide vorgestellten Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103. Auch die Bewertung des Einflusses fehlender Daten mittels ANCOVA anhand der mittleren Veränderung des FEV<sub>1</sub>% relativ zum Ausgangswert führte grundsätzlich zum selben Ergebnis wie die primäre Analyse des primären Endpunktes. Die Sensitivitätsanalysen zeigten, dass weder die Wahl der

Kovarianzmatrix nach der Methode für die Imputation fehlender Daten einen Einfluss auf das Ergebnis des primären Endpunktes hatte. Es bestand ein signifikanter Behandlungseffekt auf das FEV<sub>1</sub>% zugunsten von Ivacaftor im Vergleich zum Placebo (P<0,001).

### Zusammenfassung der Ergebnisse der Lungenfunktion der Studien VX08-770-102 und -103

Die Analyse des Endpunkts „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%“ zeigte in beiden Studien einen substanziellen und signifikanten Behandlungseffekt. Diese Verbesserungen der Lungenfunktion setzten rasch, bereits nach 15 Tagen ein und blieben bis Woche 48 stabil (siehe Abbildung 9).

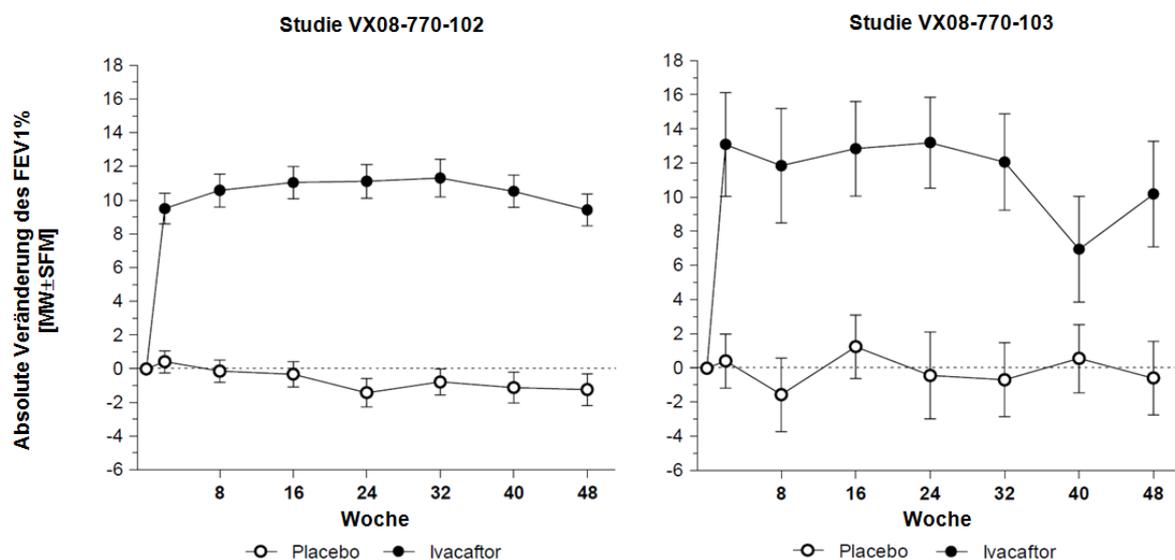


Abbildung 9: Absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% zwischen Studienbeginn und Woche 48 in den Studien VX08-770-102 und -103; MW: Mittelwert; SFM: Standardfehler des Mittelwerts

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 stellen die einzigen identifizierten randomisierten klinischen Studien mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

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.

#### 4.3.1.3.1.11 Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102 und VX08-770-103	Die Messung des Chloridgehalts im Schweiß stellt ein Standardwerkzeug bei der Diagnose der CF dar. Die Sammlung der Schweißproben erfolgte mithilfe eines Macroduct®-Sammelgeräts (Wescor, Logan, UT). Die Schweißproben wurden zur Analyse in ein Zentrallabor geschickt und die Chloridkonzentration mittels Pilocarpin-Ionophorese ermittelt. Dort erfolgten auch die Interpretation der Ergebnisse sowie die Eingabe derselben in die Studiendatenbank.  Die Sammlung der Proben musste während der Behandlungs- und Erweiterungsphase innerhalb eines Zeitfensters von $\pm 2$ Stunden der Einnahme der morgendlichen Dosis der Studienmedikation erfolgen.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

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 der Natrium- und Chloridkonzentration vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, welches zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (2). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <40mmol/l als normal betrachtet werden (5).. Die Erhebung der Chloridkonzentrationen erfolgte für die Patienten, die Prüfarzte, das Personal des Studienzentrums, den Studienmonitor sowie das Studienteam von Vertex verblindet.

Das ITT-Prinzip wurde insofern adäquat umgesetzt, als im gesamten Studienverlauf und für alle Endpunkte die Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch exakt und für die betreffenden Patienten individuell erfasst wurden wurden (40, 42) jeweils Abschnitte 10.1 und 10.1.2). Zudem ist die Zahl der Patienten ohne Verlaufskontrolle für die gepoolten Studien VX08-770-102 und -103 mit insgesamt 1 Patienten (0,5%) äußerst gering, genauso wie die Zahl der Protokollverletzungen mit insgesamt 4 Patienten (1,8%). Die Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48“ ist wahrscheinlich. Die gewählten

statistischen Tests sind ausreichend beschrieben: Die Analyse dieses Parameters erfolgte auf ähnliche Weise wie die primäre Analyse des primären Endpunktes. Es wurde ein Mischeffektmodell für wiederholte Messungen (*mixed-effects model for repeated measures*, MMRM), das von einem stabilen Behandlungseffekt über die Zeit ausgeht, als primäre Analyseverfahren zur Bestimmung des Behandlungseffekts bis zur Woche 24 und 48 gewählt. Zudem wurden die Mittelwerte des Chloridgehalts, die *Least-Squares*-Mittelwerte für die Differenzen des Chloridgehalts zwischen den Gruppen und die Konfidenzintervalle für alle Erhebungszeitpunkte aufgeführt. Die Chloridkonzentration im Schweiß zu Studienbeginn wurde als zusätzliche Kovariate verwendet. Insgesamt fanden zwei Analysen statt: die erste betraf die Auswertung aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 24, die zweite beinhaltete die Auswertung der Subgruppe aller Visiten zwischen Studienbeginn und Woche 48. Das Hauptaugenmerk der Analyse für diesen Endpunkt bestand in der Untersuchung der Daten bis zu Woche 24.

Die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß“ wurde nur in Studie VX08-770-102 durchgeführt. Sie betraf die Werte zwischen Studienbeginn und Woche 24 und beinhaltete folgende Analysen:

- PMM im Falle einer Abbruchrate von >10% (entweder insgesamt oder in einer der Studienarme)
- ANCOVA ohne Imputation fehlender Daten
- ANCOVA mit *Last-Observation-Carried-Forward*-Imputation
- ANCOVA mit *Worst-Case*-Imputation
- ANCOVA mit Imputation auf Basis des Gründe für einen Studienabbruch (*dropout reason-based*)

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-51: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l] in den Wochen 24 und 48 anhand des *Full Analysis Sets*

Visite/Zeitraumen	Behandlungs-arm	Stichproben-Statistik		Absolute Veränderung vom Ausgangswert		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs. Placebo)	
		n	Mittel	n			n
<b>Studie VX08-770-102</b>							
Ausgangswert	Placebo	74	100,13				
	Ivacaftor	78	100,35				
Studienbeginn bis Woche 24	Placebo	74	100,85	74	-0,77		
	Ivacaftor	78	50,76	78	-48,70	-47,93 (-51,34; -44,52)	< 0,0001
Studienbeginn bis	Placebo	74	100,67	74	-0,58		

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

Woche 48	Ivacaftor	78	50,76	78	-48,65	-48,07 (-51,47; -44,68)	< 0,0001
<b>Studie VX08-770-103</b>							
Ausgangswert	Placebo	23	105,04				
	Ivacaftor	23	104,37				
Studienbeginn bis Woche 24	Placebo	23	104,65	23	-1,21		
	Ivacaftor	23	47,91	23	-55,53	-54,32 (-61,83; -46,82)	< 0,0001
Studienbeginn bis Woche 48	Placebo	23	103,84	23	-2,57		
	Ivacaftor	23	47,29	23	-56,04	-53,47 (-60,92; -46,02)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; LS: *least squares*; MMRM: *Mixed-Effects Model for Repeated Measures* (Mischeffektmodell für wiederholte Messungen)

Anmerkung: Die Stichprobenstatistik repräsentiert nichtadjustierte Ergebnisse

<sup>a</sup> Die Schätzer für die absolute Veränderung relativ zum Ausgangswert wurden mithilfe eines MMRM mit der absoluten Veränderung vom Ausgangswert als abhängige Variable und der kategorisierten Visite (Tag 15, Woche 8, Woche 16 und Woche 24, Woche 32, Woche 40, Woche 48) und Behandlungsarm sowie Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert und unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet.

<sup>b</sup> P-Wert für die gesamte Veränderung aus dem Hauptbehandlungseffekt

Studie VX08-770-102: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß

Die adjustierte mittlere Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß war in Studie VX08-770-102 bis Woche 24 für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe (-48,70 vs. -0,77mmol/l). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug -47,93mmol/l (95%-iges KI: -51,34 bis -44,52) und war statistisch signifikant ( $P < 0,0001$ ). Auch nach 48 Wochen war die adjustierte mittlere Veränderung des Chloridgehalts für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe (-48,65 vs. -0,58mmol/l). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug -48,07mmol/l (95%-iges KI: -51,47 bis -44,68) und war ebenfalls statistisch signifikant ( $P < 0,0001$ ). Dieser Unterschied nahm im Laufe dieser Studiendauer zu und wurde im Laufe der Erweiterungsphase aufrechterhalten oder nahm in dieser weiter zu.

Studie VX08-770-103: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß

Die adjustierte mittlere Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß bis Woche 24 war in Studie VX08-770-103 für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe -55,53 vs. -1,21mmol/l). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 54,32mmol/l (95%-iges KI: -61,83 bis -46,82) und war statistisch signifikant ( $P < 0,0001$ ). Auch nach 48 Wochen war die adjustierte mittlere Veränderung des Chloridgehalts für die Ivacaftorgruppe größer als für die Placebogruppe (-56,04 vs. -2,57mmol/l). Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug -53,47mmol/l (95%-iges KI: -60,92 bis -46,02) und war ebenfalls statistisch signifikant ( $P < 0,0001$ ). Dieser Unterschied nahm im Laufe dieser Studiendauer zu und wurde im Laufe der Erweiterungsphase aufrechterhalten oder nahm in dieser weiter zu.

Diese Ergebnisse spiegeln diejenigen des FEV<sub>1</sub>% (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10) wider und sprechen für eine Verbesserung der Aktivität des CFTR-Kanals.

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalysen zur Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß [mmol/l] bis Woche 24 anhand des *Full Analysis Sets*

Sensitivitätsanalyse	Behandlungs-arm	Absolute Gesamteveränderung relativ zum Ausgangswert <sup>a</sup>		Behandlungseffekt (Ivacaftor vs Placebo)	
		n	LS Mean	Unterschied (95% KI)	P-Wert
<b>Studie VX08-770-102</b>					
ANCOVA <sup>a</sup>	Placebo	74	0.55		
	Ivacaftor	78	-49.92	-50.47 (-54.02, -46.91)	< 0.0001
ANCOVA mit LOCF <sup>b</sup>	Placebo	74	0.68		
	Ivacaftor	78	-49.73	-50.41 (-53.99, -46.84)	< 0.0001
ANCOVA mit <i>Worst-Case-Imputation</i> <sup>b</sup>	Placebo	74	1.11		
	Ivacaftor	78	-48.88	-49.99 (-53.53, -46.45)	< 0.0001
ANCOVA mit <i>Dropout Reason-Based-Imputation</i> <sup>b</sup>	Placebo	74	0.71		
	Ivacaftor	78	-49.69	-50.40 (-53.98, -46.82)	< 0.0001

ANCOVA: *analysis of covariance*; CI: Konfidenzintervall; LOCF: *last observation carried forward*; LS: *least squares*

<sup>a</sup> ANCOVA der mittleren Veränderung bis Woche 24 mit der Behandlung als Haupteffekt und Adjustierung nach den kontinuierlichen Ausgangswerten für Alter, Anteil FEV<sub>1</sub> und Chloridgehalt im Schweiß am erwarteten Normalwert; keine Imputation fehlender Daten

<sup>b</sup> Mit (a) identisches ANCOVA-Modell mit Imputation fehlender Daten mittels der LOCF-Methode, der *Worst-Case*-Methode sowie der *Dropout-Reason-Based*-Methode, wie angegeben

#### Sensitivitätsanalyse der Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß im Studienverlauf für Studie VX08-770-102

Zur Bewertung eines möglichen Einflusses fehlender Daten wurde in Studie VX08-770-102 eine ANCOVA bezüglich der mittleren Veränderung des Chloridgehalts zum Ausgangswert bis Woche 24 durchgeführt. Diese Analyse bestand aus einer ANCOVA ohne Imputation fehlender Daten und aus ANCOVAs mit Imputation durch folgende Methoden: *Last-Observation-Carried-Forward*, *Worst-Case* und *Dropout-Reason-Based*. Sämtliche dieser Analysen zeigten einen signifikanten Unterschied (P<0,0001) der mittleren Veränderung des Chloridgehalts zugunsten von Ivacaftor im Vergleich mit Placebo. Diese Ergebnisse waren konsistent mit denjenigen der primären Analyse dieses Endpunktes.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse für die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß für die Studien VX08-770-102 und -103

Bei Ivacaftor handelt es sich um die erste Behandlung der CF, die einen Effekt auf die CFTR-Funktion erwirken kann. Dieser wurde anhand des Chloridgehalts im Schweiß erhoben, zusammen mit verbesserten Lungenfunktionswerten, und in beiden Studien 102 und 103 bestätigt: Die Behandlung mit Ivacaftor führte bis Woche 24 zu substantziellen und statistisch signifikanten Verringerungen des Chloridgehalts im Schweiß, und damit mittelbar zu einer Verbesserung der CFTR-Funktion. Diese Verbesserung war zwischen Studienbeginn und Woche 48 mit derjenigen bis Woche 24 vergleichbar und demonstrierte so eine lang anhaltende Wirkung.

In beiden Studien trat die Verringerung des Chloridgehalts im Schweiß sehr schnell ein (siehe Abbildung 10). Die Unterschiede der mittleren absoluten Veränderung des Chloridgehalts zwischen den Ivacaftor- und Placebogruppen war ab Tag 15 der Behandlungsphase evident und setzten sich für jede weitere Messung fort. Dieses Muster entsprach demjenigen der verbesserten Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) und des Körpergewichts, was dafür spricht, dass eine Modulation der CFTR-Funktion durch Ivacaftor mit einem klinischen Vorteil assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

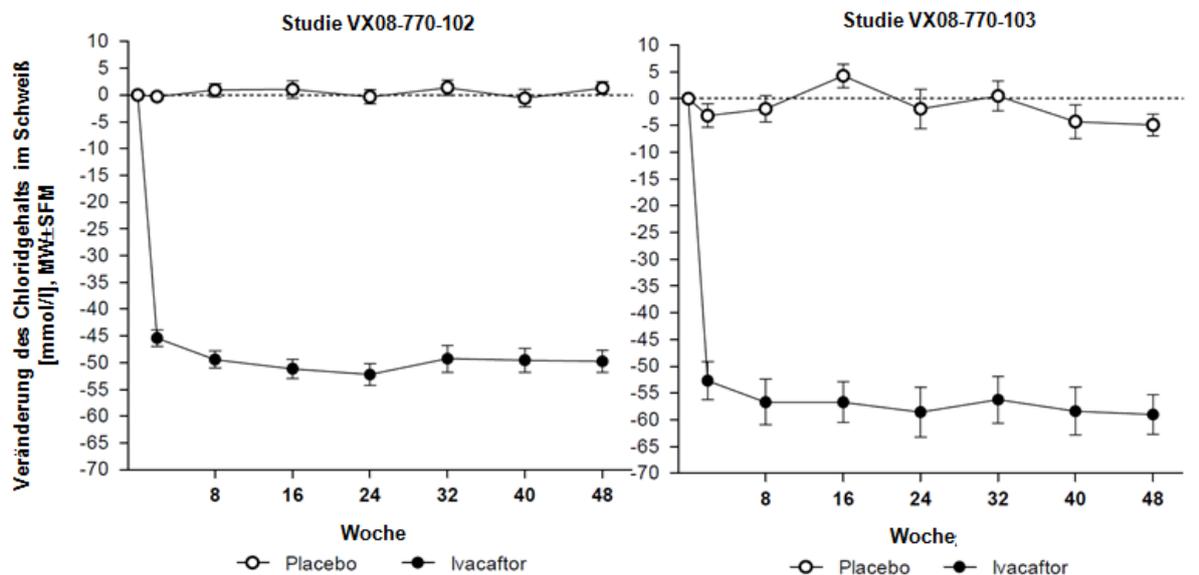


Abbildung 10: Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß in den Studien VX08-770-102 und -103

#### 4.3.1.3.1.12 Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

*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 Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102 und VX08-770-103	<p>Alle unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) wurden nach Systemorganklasse (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT) gemäß des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA, Version 12.0) dargestellt.</p> <p>Die Patientenzahlen und die Anteile an Patienten mit einem Ereignis sowie die Gesamtzahl an Ereignissen wurden dokumentiert. Patienten, bei denen ein Ereignis mehrmals vorkam, oder bei denen ein Ereignis kontinuierlich auftrat, wurden nur einmal gezählt. Nur der jeweils höchste Schweregrad eines Ereignisses wurde erfasst.</p> <p>Zudem wurden diejenigen unerwünschten Ereignisse dargestellt, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation assoziiert waren.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-102	niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt „Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ ist wahrscheinlich. Die Analyse unerwünschter Ereignisse beschränkt sich auf deskriptive statistische Angaben von Frequenz und Patientenanteilen mit unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und erfolgte anhand des gesamten *Safety-Sets*.

Zudem erfolgten die in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Subgruppenanalysen der unerwünschten Ereignisse.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse für die Studien VX08-770-102 und -103

	Placebo N = 78 n (%)	Ivacaftor N = 83 n (%)	Gesamt N = 161 n (%)
<b>Teilnehmer mit:</b>			
<b>Studie VX08-770-102</b>			
Mindestens 1 UE	78 (100,0)	82 (98,8)	160 (99,4)
Mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertes UE <sup>a</sup>	34 (43,6)	40 (48,2)	74 (46,0)
Zum Tode führendes UE	0	0	0
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zum Tode führendes UE <sup>a</sup>	0	0	0
Mindestens 1 SUE	33 (42,3)	20 (24,1)	53 (32,9)
Mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertes SUE <sup>a</sup>	3 (3,8)	6 (7,2)	9 (5,6)
Zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE	5 (6,4)	11 (13,3)	16 (9,9)

	<b>Placebo</b> <b>N = 78</b> <b>n (%)</b>	<b>Ivacaftor</b> <b>N = 83</b> <b>n (%)</b>	<b>Gesamt</b> <b>N = 161</b> <b>n (%)</b>
<b>Teilnehmer mit:</b>			
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE <sup>a</sup>	2 (2,6)	3 (3,6)	5 (3,1)
Zu einem vollständigen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE	4 (5,1)	1 (1,2)	5 (3,1)
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zu einem vollständigen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE <sup>a</sup>	2 (2,6)	1 (1,2)	3 (1,9)
<b>Studie VX08-770-103</b>			
Mindestens 1 UE	25 (96,2)	26 (100,0)	51 (98,1)
Mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertes UE <sup>a</sup>	6 (23,1)	10 (38,5)	16 (30,8)
Zum Tode führendes UE	0	0	0
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zum Tode führendes UE <sup>a</sup>	0	0	0
Mindestens 1 SUE	6 (23,1)	5 (19,2)	11 (21,2)
Mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertes SUE <sup>a</sup>	1 (3,8)	1 (3,8)	2 (3,8)
Zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE	3 (11,5)	1 (3,8)	4 (7,7)
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE <sup>a</sup>	0	0	0
Zu einem vollständigen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE	1 (3,8)	0	1 (1,9)
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zu einem vollständigen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE <sup>a</sup>	1 (3,8)	0	1 (1,9)

UE: unerwünschte Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<sup>a</sup> Assoziiert beinhaltet die Kategorien „potenziell assoziiert“ sowie „assoziiert“

Tabelle 4-55 fasst die Inzidenz der unerwünschten Ereignissen bis Woche 48 zusammen.

In **Studie VX08-770-102** lag bei insgesamt 160 der 161 Patienten (99,4%) mindestens 1 UE vor. Die Inzidenz war in der Ivacaftor- und Placebogruppe etwa gleich (92 Patienten [98,8%] vs. 78 Patienten [100%]). In der Ivacaftorgruppe war die Inzidenz von UEs, die vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert beurteilt wurden, etwas höher als in der Placebogruppe (40 Patienten [48,2%] vs. 34 Patienten [43,6%]).

Es traten in der Ivacaftorgruppe wesentlich weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf als in der Placebogruppe (20 Patienten [24,1%] vs. 33 Patienten [42,3%]). Dazu gehörten erbliche oder angeborene Erkrankungen (15,5% vs. 23,0%), aber auch mit der CF assoziierte SUEs: CF-assoziierte Lungenerkrankung (11 Patienten [13,3%] vs. 26 Patienten [33,3%] bis Woche 48) sowie Hämoptyse (1 Patient [1,2%] vs. 4 Patienten [5,1%] bis Woche 48). Unter der Therapie mit Ivacaftor wurden gerade diejenigen Symptome der CF verbessert, die unter diese Kategorien fallen und als SUEs kodiert werden, daher treten diese bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten seltener auf als bei den Patienten aus der Placebogruppe. Die Inzidenz von mit der Studienmedikation assoziierten, schwerwiegenden Ereignissen war in der Ivacaftorgruppe jedoch größer als in der Placebogruppe (6 Patienten [7,2%] vs. 3 Patienten [3,8%]).

Insgesamt brachen die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund von UEs weniger Patienten aus der Ivacaftorgruppe ab als aus der Placebogruppe (1 Patient [1,2%] vs. 4 Patienten [4,1%]). Bezüglich einer temporären Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation verhielt es sich umgekehrt: 11 Patienten [13,3%] aus der Ivacaftorgruppe und 5 Patienten [5,1%] aus der Placebogruppe mussten die Behandlung aussetzen. Eine Unterbrechung der Behandlung aufgrund von mit der Studienmedikation assoziierten UEs fand jedoch in beiden Gruppen etwa gleich oft statt (3 Patienten [3,6%] aus der Ivacaftorgruppe vs. 2 Patienten [2,6%] aus der Placebogruppe).

Was die Inzidenz von UEs in **Studie VX08-770-103** bis Woche 48 betrifft, so war diese zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (25 Patienten [96,2%] vs. 26 Patienten [100,0%]). In der Ivacaftorgruppe war die Inzidenz von UEs, die vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation assoziiert beurteilt wurden, geringer als in der Placebogruppe (6 Patienten [23,1%] vs. 10 Patienten [38,5%]).

In der Ivacaftorgruppe traten etwa gleich viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf wie in der Placebogruppe (6 Patienten [23,1%] vs. 5 Patienten [19,2%]). Insgesamt hatte nur 1 Patient [3,8%] aus der Placebogruppe ein schwerwiegendes, (potenziell) mit der Studienmedikation assoziiertes SUE. Bis Woche 48 traten in der Placebogruppe (3 Patient [11,5%]) mehr UEs auf, die zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führten, als in der Ivacaftorgruppe (1 Patient [3,8%]). Nur in der Placebogruppe brach 1 Patient [3,8%]) die Behandlung mit der Studienmedikation aufgrund eines UEs ab.

Tabelle 4-56: Gepoolte Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse der Studien VX08-770-102 und -103

<b>Teilnehmer mit:</b>	<b>Placebo N = 132 n (%)</b>	<b>Ivacaftor N = 221 n (%)</b>	<b>Gesamt N = 353 n (%)</b>
Mindestens 1 UE	128 (97.0)	204 (92.3)	332 (94,1)
Mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertes UE <sup>a</sup>	45 (34.1)	74 (33,5)	119 (33,7)
Zum Tode führendes UE	0	0	0
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zum Tode führendes UE <sup>a</sup>	0	0	0
Mindestens 1 SUE	46 (34.8)	39 (17,6)	85 (24,1)
Mindestens 1 mit der Studienmedikation assoziiertes SUE <sup>a</sup>	5 (3.8)	9 (4,1)	14 (4,0)
Zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE	10 (7.6)	16 (7,2)	26 (7,4)
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE <sup>a</sup>	3 (2.3)	5 (2,3)	8 (2,3)
Zu einem vollständigen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE	7 (5.3)	4 (1,8)	11 (3,1)
Mit der Studienmedikation assoziiertes, zu einem vollständigen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führendes UE <sup>a</sup>	5 (3.8)	4 (1,8)	9 (2,5)

UE: unerwünschte Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<sup>a</sup> Assoziiert beinhaltet die Kategorien „potenziell assoziiert“ sowie „assoziiert“

### Zusammenfassender Vergleich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in den Studien VX08-770-102 und -103

Bei den meisten Patienten (94,1%) der Studien VX08-102 und -103 trat mindestens 1 UE auf, ohne einen wesentlichen Unterschied der Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen (128 Patienten [97,0%] in den Ivacaftorgruppen vs. 204 Patienten [92,3%] in den Placebogruppen). Auch bezüglich der (potenziell) mit der Studienmedikation assoziierten UEs waren die Behandlungsarmen miteinander vergleichbar (74 Patienten [33,5%] vs. 45 Patienten [34,1%]).

Weiterhin traten bei einem deutlich geringeren Patientenanteil SUEs in den Ivacaftorgruppen auf als in den Placebogruppen (39 Patienten [17,6%] vs. 46 Patienten [34,8%]). Zu diesen gehörten CF-assoziierte Lungenerkrankung (2,3% vs. 4,5% bis Woche 48) sowie Hämoptyse (0,5% vs. 1,5% bis Woche 48). Unter der Therapie mit Ivacaftor wurden gerade diejenigen Symptome der CF verbessert, die unter diese Kategorien fallen und als SUEs kodiert werden, daher treten diese bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten seltener auf als bei den Patienten aus der Placebogruppe.

Die Inzidenz von UEs, die zu einer temporären Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führten, war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (16 Patienten [7,2%] vs. 10 Patienten [7,6%]). Dagegen traten bei größeren Patientenanteilen in den Placebogruppen UEs auf, die zu einem vollständigen Abbruch der Behandlung führten (4 Patienten [1,8%] in den Ivacaftorgruppen vs. 7 Patienten [5,3%] in den Placebogruppen).

In keiner der Studien traten Todesfälle auf.

Tabelle 4-57: Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term in Woche 48 aus Studie VX08-770-102, Safety Set

<b>Systemorganklasse</b> <b>Preferred Term<sup>a</sup></b>	<b>Placebo</b> <b>N = 78</b> <b>n (%)</b>	<b>Ivacaftor</b> <b>N = 83</b> <b>n (%)</b>	<b>Gesamt</b> <b>N = 161</b> <b>n (%)</b>
Patienten mit assoziierten <sup>b</sup> unerwünschten Ereignissen	34 (43.6)	40 (48.2)	74 (46.0)
<b>Untersuchungen</b>	<b>11 (14.1)</b>	<b>13 (15.7)</b>	<b>24 (14.9)</b>
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	4 (5.1)	5 (6.0)	9 (5.6)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (1.3)	5 (6.0)	6 (3.7)
Erhöhung der alkalischen Phosphatase	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Erhöhung der Leberenzyme	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Erhöhung des Bilirubins	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Verringerung des forcierten expiratorischen Volumens	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Verringerung der Glukose im Blut	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Fluktuation der Glukose im Blut	0	1 (1.2)	1 (0.6)

<b>Systemorganklasse Preferred Term<sup>a</sup></b>	<b>Placebo N = 78 n (%)</b>	<b>Ivacaftor N = 83 n (%)</b>	<b>Gesamt N = 161 n (%)</b>
Erhöhung der Laktat-Dehydrogenase im Blut	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erhöhung des C-Reaktiven Proteins	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Veränderung der ST-T-Strecke im Elektrokardiogramm	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erhöhung der International Normalized Ratio	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Erhöhung der Monozytenzahl	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erhöhung der Neutrophilenzahl	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Verschlechterung der Lungenfunktion	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erhöhung der Transaminasen	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Gewichtsabnahme	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gewichtszunahme	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Verringerung der Leukozytenzahl	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erhöhung der Leukozytenzahl	1 (1.3)	0	1 (0.6)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>10 (12.8)</b>	<b>12 (14.5)</b>	<b>22 (13.7)</b>
Diarrhöe	5 (6.4)	4 (4.8)	9 (5.6)
Übelkeit	4 (5.1)	1 (1.2)	5 (3.1)
Abdominalschmerzen	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (2.5)
Abdominalschmerzen (obere)	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Flatulenz	3 (3.8)	0	3 (1.9)
Erbrechen	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Abdominale Blähung	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Abdominalschmerzen (untere)	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Konstipation	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Dyspepsie	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Blasser Stuhl	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Häufiger Stuhlgang	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gastritis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pankreatische Pseudocyste	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Steatorrhöe	0	1 (1.2)	1 (0.6)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	<b>12 (15.4)</b>	<b>5 (6.0)</b>	<b>17 (10.6)</b>
Mit CF assoziierte Lungenerkrankung <sup>c</sup>	12 (15.4)	5 (6.0)	17 (10.6)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>7 (9.0)</b>	<b>10 (12.0)</b>	<b>17 (10.6)</b>
Hautausschlag	2 (2.6)	4 (4.8)	6 (3.7)
Pruritus	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Alopezie	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)

<b>Systemorganklasse Preferred Term<sup>a</sup></b>	<b>Placebo N = 78 n (%)</b>	<b>Ivacaftor N = 83 n (%)</b>	<b>Gesamt N = 161 n (%)</b>
Ekzem	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Akne	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Dermatitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Trockene Haut	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erythem	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Anomale Haartextur	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Nachtschweiß	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Erythematöser Hautausschlag	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Rosacea	0	1 (1.2)	1 (0.6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>8 (10.3)</b>	<b>8 (9.6)</b>	<b>16 (9.9)</b>
Husten	5 (6.4)	1 (1.2)	6 (3.7)
Hämoptyse	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Nasale Obstruktion	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Oropharyngeale Schmerzen	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Produktiver Husten	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Obstruktion der Atemwege	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Obstruktion der Nasennebenhöhlen	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Rasseln	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Epistaxis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Erhöhte Viskosität des Bronchialsekrets	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erkrankung der Mukosa der Nase	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Hypersekretion aus den Nasennebenhöhlen	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pleuraschmerz	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Lungenembolie	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Rhinorrhöe	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Verfärbtes Sputum	1 (1.3)	0	1 (0.6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>5 (6.4)</b>	<b>9 (10.8)</b>	<b>14 (8.7)</b>
Kopfschmerz	4 (5,1)	4 (4,8)	8 (5,0)
Schwindel	0	2 (2,4)	2 (1,2)
Migräne	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,2)
Sinuskopfschmerz	0	2 (2,4)	2 (1,2)
Kognitive Störung	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Gedächtnisschwäche	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>3 (3,8)</b>	<b>6 (7,2)</b>	<b>9 (5,6)</b>

<b>Systemorganklasse</b> <b>Preferred Term<sup>a</sup></b>	<b>Placebo</b> <b>N = 78</b> <b>n (%)</b>	<b>Ivacaftor</b> <b>N = 83</b> <b>n (%)</b>	<b>Gesamt</b> <b>N = 161</b> <b>n (%)</b>
Infektionen der oberen Atemwege	1 (1,3)	4 (4,8)	5 (3,1)
Akute Sinusitis	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Orale Candidiasis	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Streptokokken-Pharyngitis	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Rhinitis	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Sinusitis	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Infektion der Zähne	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>4 (5,1)</b>	<b>3 (3,6)</b>	<b>7 (4,3)</b>
Müdigkeit	1 (1,3)	2 (2,4)	3 (1,9)
Nicht das Herz betreffende Brustschmerzen	2 (2,6)	0	2 (1,2)
Malaise	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Schmerz	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Pyrexie	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>4 (5,1)</b>	<b>3 (3,6)</b>	<b>7 (4,3)</b>
Anormale Träume	0	2 (2,4)	2 (1,2)
Verringerung der Libido	2 (2,6)	0	2 (1,2)
Affektive Labilität	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Affektive Störung	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Schlaflosigkeit	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Panikattacken	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>3 (3,6)</b>	<b>5 (3,1)</b>
Hypoglykämie	2 (2,6)	2 (2,4)	4 (2,5)
Verringerter Appetit	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Hyperglykämie	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>2 (2,6)</b>	<b>3 (3,6)</b>	<b>5 (3,1)</b>
Myalgie	2 (2,6)	1 (1,2)	3 (1,9)
Arthralgie	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Rückenschmerzen	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>2 (2,4)</b>	<b>3 (1,9)</b>
Eosinophilie	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Schmerz der Lymphknoten	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Lymphadenopathie	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>0</b>	<b>2 (2,4)</b>	<b>2 (1,2)</b>
Beschwerden am Ohr	0	1 (1,2)	1 (0,6)

Systemorganklasse Preferred Term <sup>a</sup>	Placebo N = 78 n (%)	Ivacaftor N = 83 n (%)	Gesamt N = 161 n (%)
Tinnitus	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>2 (1,2)</b>
Konjunktivale Hyperämie	1 (1,3)	1 (1,2)	2 (1,2)
Erhöhter Tränenfluss	1 (1,3)	0	1 (0,6)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>2 (1,2)</b>
Uretersteine	1 (1,3)	0	1 (0,6)
Hämaturia	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Herzkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Herzklopfen	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Affektionen der Leber und Gallenblase</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Zytolytische Hepatitis	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Fehlerhafte Medikation	0	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Spontaner Abort	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Brustmasse	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Epididymitis	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Gynäkomastie	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Erkrankung der Brustwarze	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Schmerzen der Brustwarze	0	1 (1,2)	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Hypotonie	0	1 (1,2)	1 (0,6)

CF: zystische Fibrose

<sup>a</sup> Hatte ein Patient mehrere Ereignisse innerhalb einer Systemorganklasse oder eines Preferred Terms, so wurde dieser Patient 1x gezählt.

<sup>b</sup> Assoziiert beinhaltet die Kategorien „mit Studienmedikation assoziierte“ und „möglicherweise mit der Studienmedikation assoziierte“ Ereignisse“

<sup>c</sup> mit CF assoziierte pulmonale Ereignisse wurden in die Kategorie „mit CF assoziierte Lungenerkrankung“ eingeordnet.

Tabelle 4-57 zeigt die Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse in Studie VX08-770-102, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation oder möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert waren und bis Woche 48 auftraten. Die meisten assoziierten unerwünschten Ereignissen traten in der Systemorganklasse „Untersuchungen“ auf, und zwar mit ähnlicher Inzidenz in der Ivacaftor- wie in der Placebogruppe (13 Patienten [15,7%] vs. 11 Patienten [14,1%]). „Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ traten in der Ivacaftorgruppe seltener auf als in der Placebogruppe (5 Patienten [6,0%] vs.

12 Patienten[15,4%]). In sämtlichen anderen Systemorganklassen lag kein nennenswerter Unterschied zwischen den Gruppen auf (Unterschied der Inzidenz <5%).

Insgesamt war die mit CF assoziierte Lungenerkrankung mit 10,6% das häufigste assoziierte unerwünschte Ereignis, allerdings mit einer geringeren Inzidenz in der Ivacaftor- als in der Placebogruppe (6,0% v. 15,4%). Weitere häufige assoziierte unerwünschte Ereignisse waren eine erhöhte ALT (insgesamt 5,6%), Diarrhöe (insgesamt 5,6%), Kopfschmerzen (insgesamt 5,0%), eine erhöhte AST (insgesamt 3,7%), Hautausschlag (insgesamt 3,7%), Husten (insgesamt 3,7%), Übelkeit (insgesamt 3,1%), Infektionen der oberen Atemwege (insgesamt 3,1%), eine erhöhte alkalischen Phosphatase (insgesamt 2,5%), Abdominalschmerzen (insgesamt 2,5%), Hämoptyse (insgesamt 2,5%), Obstruktion der Nase (insgesamt 2,5%) und Hypoglykämie (insgesamt 2,5%). Von diesen bestand nur bei Husten ein Unterschied von  $\geq 5\%$  zwischen den Behandlungsarmen (1,2% vs. 6,4%). Allen anderen assoziierten unerwünschten Ereignissen ereigneten sich im gesamten Studienverlauf bei 3 oder weniger Patienten.

Tabelle 4-58: Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term in Woche 48 aus Studie VX08-770-103, Safety Set

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Placebo</b>	<b>Ivacaftor</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Preferred Term</b>	<b>N=26</b>	<b>N=26</b>	<b>N=52</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtzahl Teilnehmer mit einem assoziierten UE	6 (23,1)	10 (38,5)	16 (30,8)
<b>Untersuchungen</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>8 (30,8)</b>	<b>9 (17,3)</b>
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	0	2 (7,7)	2 (3,8)
Erhöhung der Eosinophilenzahl	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Verlängerung der Thromboplastinzeit	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Erhöhung der International Normalized Ratio	1 (3,8)	0	1 (1,9)
Erhöhung des Augeninnendrucks	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Subkostal tastbare Leber	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Erhöhung der Lymphozytenzahl	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Verringerung der Neutrophilenzahl	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Verringerung des Neutrophilenanteils	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Erhöhung der Thrombozytenzahl	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Verlängerung der Prothrombinzeit	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Positive Sputumkultur	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Verringerung der Leukozytenzahl	0	1 (3,8)	1 (1,9)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>3 (11,5)</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>5 (9,6)</b>
Abdominalschmerzen (obere)	0	2 (7,7)	2 (3,8)
Konstipation	1 (3,8)	0	1 (1,9)

Eosinophile Ösophagitis	1 (3,8)	0	1 (1,9)
Erbrechen	1 (3,8)	0	1 (1,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>3 (11,5)</b>	<b>5 (9,6)</b>
Husten	2 (7,7)	1 (3,8)	3 (5,8)
Produktiver Husten	1 (3,8)	1 (3,8)	2 (3,8)
Reizung der Atemwege	0	1 (3,8)	1 (1,9)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>3 (11,5)</b>	<b>5 (9,6)</b>
Hautausschlag	2 (7,7)	2 (7,7)	4 (7,7)
Pruritus	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Vesikulärer Hautausschlag	1 (3,8)	0	1 (1,9)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>3 (11,5)</b>	<b>4 (7,7)</b>
Kopfschmerzen	1 (3,8)	3 (11,5)	4 (7,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>3 (5,8)</b>
Pyrexie	2 (7,7)	0	2 (3,8)
Müdigkeit	0	1 (3,8)	1 (1,9)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>2 (3,8)</b>
Nasopharyngitis	0	1 (3,8)	1 (1,9)
Infektion mit Pseudomonaden	0	1 (3,8)	1 (1,9)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>1 (1,9)</b>
Mit CF assoziierte Lungenerkrankung	0	1 (3,8)	1 (1,9)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>1 (1,9)</b>
Myalgie	0	1 (3,8)	1 (1,9)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>1 (3,8)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,9)</b>
Anpassungsstörung	1 (3,8)	0	1 (1,9)
Affektive Störung	1 (3,8)	0	1 (1,9)
Angst	1 (3,8)	0	1 (1,9)

Tabelle 4-58 zeigt die Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse in Studie VX08-770-103, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation oder möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert waren und bis Woche 48 auftraten. Die meisten assoziierten unerwünschten Ereignisse traten in der Systemorganklasse „Untersuchungen“ (Laborergebnisse) auf, und zwar mit einer höheren Inzidenz in der Ivacaftor- als in der Placebogruppe (8 Patienten [30,8%] vs. 1 Patient [3,8%]). Weitere Systemorganklassen mit einer höheren Inzidenz in der Ivacaftor- als in der Placebogruppe waren „Erkrankungen des Nervensystem“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. In sämtlichen anderen

Systemorganklassen lag kein nennenswerter Unterschied zwischen den Gruppen auf (Unterschied <5%).

In der Summe waren Kopfschmerzen mit insgesamt 7,7% (11,5% in der Ivacaftor- und 3,8% in der Placebogruppe), Hautausschlag mit insgesamt 7,7% (7,7% in der Ivacaftor- und 7,7% in der Placebogruppe) und Husten mit 5,8% (3,8% in der Ivacaftor- und 7,7% in der Placebogruppe) die häufigsten assoziierten unerwünschten Ereignisse, während alle anderen nur von 1 oder 2 Patienten berichtet wurden.

Tabelle 4-59: Gepoolte Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 1\%$  nach Systemorganklasse und *Preferred Term* in Woche 48 aus den Studie VX08-770-102 und -103, *Safety Sets*

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Placebo</b>	<b>Ivacaftor</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Preferred Term</b>	<b>N=104</b>	<b>N=109</b>	<b>N=213</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtzahl Teilnehmer mit einem assoziierten UE	40 (38,5)	50 (45,9)	90 (42,3)
<b>Untersuchungen (Labor)</b>	<b>12 (11,5)</b>	<b>21 (19,3)</b>	<b>33 (15,5)</b>
Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	4 (3,8)	7 (6,4)	11 (5,2)
Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	1 (1,0)	6 (5,5)	7 (3,3)
Erhöhung der alkalischen Phosphatase	2 (1,9)	2 (1,8)	4 (1,9)
Erhöhung der Gamma-Glutamyltransferase	2 (1,9)	1 (0,9)	3 (1,4)
Erhöhung der Leberenzyme	1 (1,0)	2 (1,9)	3 (1,4)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>13 (12,5)</b>	<b>14 (12,8)</b>	<b>27 (12,7)</b>
Diarrhöe	5 (4,8)	4 (3,7)	9 (4,2)
Abdominalschmerzen (obere)	1 (1,0)	4 (3,7)	5 (2,3)
Übelkeit	4 (3,8)	1 (0,9)	5 (2,3)
Abdominalschmerzen	1 (1,0)	3 (2,8)	4 (1,9)
Erbrechen	2 (1,9)	2 (1,8)	4 (1,9)
Flatulenz	3 (2,9)	0	3 (1,4)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>9 (8,7)</b>	<b>13 (11,9)</b>	<b>22 (10,3)</b>
Hautausschlag	4 (3,8)	6 (5,5)	10 (4,7)
Pruritus	1 (1,0)	3 (2,8)	4 (1,9)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>10 (9,6)</b>	<b>11 (10,1)</b>	<b>21 (9,9)</b>
Husten	7 (6,7)	2 (1,8)	9 (4,2)
Produktiver Husten	3 (2,9)	2 (1,8)	5 (2,3)
Hämoptyse	2 (1,9)	2 (1,8)	4 (1,9)
Nasale Obstruktionen	2 (1,9)	2 (1,8)	4 (1,9)
Oropharyngeale Schmerzen	2 (1,9)	1 (0,9)	3 (1,4)
Obstruktion der Atemwege	1 (1,0)	2 (1,8)	3 (1,4)
Obstruktion der Nasenhöhlen	1 (1,0)	2 (1,8)	3 (1,4)
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	<b>13 (12,5)</b>	<b>5 (4,6)</b>	<b>18 (8,5)</b>
Mit CF assoziierte Lungenerkrankung	13 (12,5)	5 (4,6)	18 (8,5)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>6 (5,8)</b>	<b>12 (11,0)</b>	<b>18 (8,5)</b>
Kopfschmerzen	6 (5,8)	7 (6,4)	12 (5,6)

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>6 (5,8)</b>	<b>4 (3,7)</b>	<b>10 (4,7)</b>
Müdigkeit	1 (1,0)	3 (2,8)	4 (1,9)

Tabelle 4-59 zeigt die Inzidenz aller unerwünschten Ereignisse in den Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 mit einer Inzidenz von  $\geq 1\%$ , die nach Meinung des jeweiligen, in der Behandlung der CF erfahrenen Prüfarztes mit der Studienmedikation oder möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert waren und bis Woche 48 auftraten. Die meisten assoziierten unerwünschten Ereignissen traten in der Systemorganklasse „Untersuchungen“ auf, und zwar mit einer höheren Inzidenz in der Ivacaftor- als in der Placebogruppe (21 Patienten [19,3%] vs. 12 Patienten [11,5%]). Weitere Systemorganklassen mit einer höheren Inzidenz unerwünschter Ereignisse in der Ivacaftor- als in der Placebogruppe waren „Erkrankungen des Nervensystems“. In sämtlichen anderen Systemorganklassen trat kein nennenswerter Unterschied zwischen den Gruppen auf (Unterschied  $< 5\%$ ).

In der Summe waren die mit der CF assoziierte Lungenerkrankung mit insgesamt 8,5% (4,6% in der Ivacaftor- und 12,5% in der Placebogruppe), Kopfschmerzen mit insgesamt 5,6% (6,4% in der Ivacaftor- und 5,8% in der Placebogruppe) und die Erhöhung der Amino-transferase mit insgesamt 5,2% (6,4% in der Ivacaftor- und 3,8% in der Placebogruppe) die häufigsten assoziierten unerwünschten Ereignisse, während alle anderen weniger als 5% der Patienten betrafen.

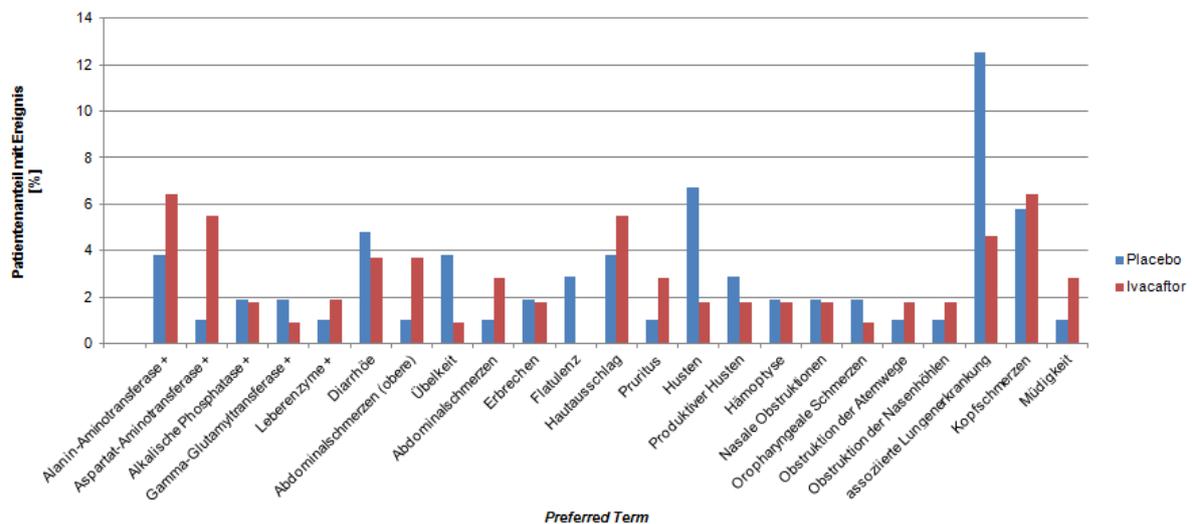


Abbildung 11: Gepoolte Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse aus den Studien VX08-770-102 und -103

#### 4.3.1.3.2 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.*

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

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

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen der primären und sekundären Endpunkte in Studie VX08-770-102

Behandlungseffekte: Ivacaftor versus Placebo (95%KI)/ P-Wert									
FAS n = 83:78 (Iva:Plc)	< 18 Jahre n = 19:17 (Iva:Plc)	≥ 18 Jahre n = 64:61 (Iva:Plc)	Männlich n = 39:38 (Iva:Plc)	Weiblich n = 44:40 (Iva:Plc)	< 70% FEV <sub>1</sub> n = 49:45 (Iva:Plc)	≥ 70% FEV <sub>1</sub> n = 34:33 (Iva:Plc)	Amerika n = 50:50 (Iva:Plc)	Europa n = 23:1 (Iva:Plc) <sup>9</sup>	Australien n = 10:9 (Iva:Plc)
<b>Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) bis Woche 24 [%]</b>									
10,5793 (8,5666; 12,5920)/ < 0,0001	11,9289 (5,9474; 17,9104)/ 0,0003	9,9119 (7,7975; 12,0264)/ < 0,0001	10,1832 (6,8488; 13,5176)/ < 0,0001	11,8393 (9,4155; 14,2630)/ < 0,0001	10,7391 (7,9438; 13,5343)/ < 0,0001	10,6033 (7,5299; 13,6768)/ < 0,0001	9,0686 (6,4177; 11,7195)/ < 0,0001	9,9641 (6,4300; 13,4981)/ < 0,0001	17,2920 (7,6256; 26,9584)/ 0,0017
<b>Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24 [Punktzahl]</b>									
8,08 (4,73; 11,42)/ < 0,0001	9,71 (2,39; 17,03)/ 0,0110	7,11 (3,24; 10,99)/ 0,0004	6,85 (2,44; 11,26)/ 0,0028	9,08 (3,76; 14,39)/ 0,0011	10,64 (5,90; 15,37)/ < 0,0001	5,66 (1,36; 9,95)/ 0,0107	6,58 (2,21; 10,96)/ 0,0036	9,49 (1,66; 17,31)/ 0,0194	15,94 (9,16; 22,73)/ 0,0002
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zum Ausgangswert bis Woche 24 [mmol/l]</b>									
-47,93 (-51,34; -44,52)/ < 0,0001	-51,78 (-59,79; -43,78)/ < 0,0001	-47,06 (-50,98; -43,14)/ < 0,0001	-40,99 (-45,87; -36,11)/ < 0,0001	-54,00 (-58,24; -49,76)/ < 0,0001	-47,65 (-52,19; -43,11)/ < 0,0001	-47,62 (-53,04; -42,19)/ < 0,0001	-48,68 (-52,86; -44,50)/ < 0,0001	-45,85 (-53,96; -37,74)/ < 0,0001	-42,92 (-58,19; -27,64)/ < 0,0001
<b>Ereignisfreies Intervall ohne pulmonalen Exazerbation bis Woche 48</b>									
0,455 <sup>c</sup> (0,282; 0,733)/ 0,0012	*****	0,539 <sup>c</sup> (0,318; 0,914)/ 0,0218	0,491 <sup>c</sup> (0,229; 1,052)/ 0,0673	0,431 <sup>c</sup> (0,232; 0,801)/ 0,0078	0,422 <sup>c</sup> (0,232; 0,771)/ 0,0050	0,463 <sup>c</sup> (0,204; 1,052)/ 0,0659	0,487 <sup>c</sup> (0,262; 0,905)/ 0,0229	0,357 <sup>c</sup> (0,137; 0,929)/ 0,0348	*****
<b>Veränderung des Körpergewichts bis Woche 48 [kg]</b>									
2,71 (1,33; 4,09)/ 0,0001	3,48 (0,18; 6,79)/ 0,0391	2,55 (1,11; 3,99)/ 0,0005	2,91 (0,55; 5,27)/ 0,0157	2,54 (0,97; 4,11)/ 0,0016	3,40 (1,64; 5,16)/ 0,0002	1,75 (-0,49; 3,98)/ 0,1249	3,08 (1,21; 4,95)/ 0,0013	3,24 (1,07; 5,41)/ 0,0036	-0,23 (-4,21; 3,75)/ 0,9093

Iva: Ivacaftor; Plc: Placebo; KI: Konfidenzintervall; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen;

\*\*\*\*\*: Die Analyse wurde nur durchgeführt, falls die Patientenzahl mit Ereignis in jeder Gruppe ≥5 betrug.

<sup>a</sup> Die Patientenzahl wurde für jeden Endpunkt adjustiert.<sup>b</sup> P Gepoolte Daten der CFQ-R-Versionen für Teenager/Erwachsene und Kinder im Alter von 12-13 Jahren<sup>c</sup> Hazard Ratio

### Subgruppenanalysen in der Studie VX08-770-102

Für den primären Endpunkt und die beschriebenen sekundären Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei wurden Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen innerhalb einer Subgruppe vorgenommen, nicht zwischen den Behandlungsgruppen und den Subgruppen (d. h. die Analyse wurde nach Subgruppen getrennt). Die Analyse erfolgte anhand folgender Subgruppen:

- Altersgruppe zu Studienbeginn (<18 und  $\geq$ 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich und weiblich)
- FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (<70% und  $\geq$ 70%)
- Geografische Region (Nordamerika, Australien und Europa)

Die Effekte der Behandlung im Vergleich zwischen Ivacaftor und Placebo für den primären und die sekundären Endpunkt jeder Subgruppe in Studie VX08-770-102 sind in Tabelle 4-60 zusammenfassend dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen belegen die substanziellen Verbesserungen unter der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo sowohl für den primären als auch für die sekundären Endpunkte unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung (FEV<sub>1</sub>%), dem Alter oder dem Geschlecht. Generell konsistente Behandlungseffekte wurden auch über verschiedenen geografische Regionen hinweg beobachtet, mit der Ausnahme von Australien (s. u.).

Insbesondere wurde ein wesentlicher und statistisch signifikanter Behandlungseffekt für den primären Endpunkt (FEV<sub>1</sub>% bis Woche 24) über sämtliche Subgruppen hinweg bestätigt.

Bezüglich folgender weiterer Subgruppen wurden Unterschiede bei der Behandlung mit Ivacaftor festgestellt:

- Bei Patienten unter 18 Jahren zeigten sich größere Verbesserungen bezüglich aller analysierten Endpunkte als bei Patienten  $\geq$ 18 Jahren.
- Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> <70% des erwarteten Normalwerts zeigten eine deutlichere Verbesserung bezüglich der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ im CFR-Q als Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>  $\geq$ 70% zu Studienbeginn.
- Bei australischen Patienten fielen die Verbesserungen bezüglich des FEV<sub>1</sub>% sowie der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ im CFR-Q größer aus als bei Patienten aus Nordamerika und Europa.
- Im Gegensatz zu den bei Patienten aus Nordamerika und Europa beobachteten verbesserten Gewichtszunahmen, wurde bei australischen Patienten kein Effekt auf das Gewicht festgestellt. Bei australischen Patienten war jedoch das Körpergewicht in der Placebogruppe zu Studienbeginn deutlich geringer als in der Ivacaftorgruppe, und die Gewichtszunahme in der australischen Placebogruppe war deutlich größer als die Gewichtszunahme in den Placebogruppen aus Nordamerika und Europa.

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen der primären und sekundären Endpunkte in Studie VX08-770-103

Behandlungseffekte: Ivacaftor versus Placebo (95%KI)/								
Geschlecht			P-Wert			Geografische Region		
FAS n = 26:26 (Iva:Plc)	Männlich n = 39:38 (Iva:Plc)	Weiblich n = 44:40 (Iva:Plc)	≥70% bis ≤90% FEV <sub>1</sub> n = 49:45 (Iva:Plc)	≤90% FEV <sub>1</sub> n = 34:33 (Iva:Plc)	>90% FEV <sub>1</sub> n = 34:33 (Iva:Plc)	Europa n = 23:19 (Iva:Plc)	Australien n = 10:9 (Iva:Plc)	FAS n = 26:26 (Iva:Plc)
<b>Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) mittels MMRM bis Woche 24 [%]</b>								
12,4511 (6,5627; 18,3395)/ <0,0001	5,1560 (-2,1768; 12,4889) /0,1585	13,8115 (4,2151; 23,4080) /0,0066	9,3260 (-3,1346; 21,7866) /0,1322	14,8877 (7,2797; 22,4956) /0,0004	6,8926 (-3,7678; 17,5530) /0,1920	5,7689 (-2,5751; 14,1129) /0,1661	24,6497 (6,4433; 42,8562) /0,0135	4,1553 (-3,7099; 12,0204) /0,2695
<b>Veränderung des Körpergewichts mittels LMM bis Woche 48 [kg]</b>								
1,90 (0,86; 2,94) /0,0004	2,32 (0,47; 4,17) /0,0145	1,84 (0,60; 3,07) /0,0041	1,29 (-0,22; 2,79) /0,0920	1,41 (0,34; 2,48) /0,0102	2,59 (0,52; 4,66) /0,0149	2,18 (0,43; 3,92) /0,0151	*****	2,11 (0,60; 3,62) /0,0072
<b>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zum Ausgangswert mittels MMRM bis Woche 24 [mmol/l]</b>								
-54,32 (-61,83; -46,82) /<0,0001	-60,85 (-70,98; -50,72) /<0,0001	-51,35 (-64,31; -38,39) /<0,0001	-50,24 (-66,58; -33,89) /<0,0001	-51,05 (-62,15; -39,95) /<0,0001	-68,97 (-77,79; -60,15) /<0,0001	-61,96 (-70,47; -53,45) /<0,0001	*****	-54,20 (-75,16; -33,24) /0,0002
<b>Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R mittels MMRM bis Woche 24 [Punktzahl]</b>								
6,06 (-1,41; 13,53) /0,1092	6,29 (-6,33; 18,92) /0,3109	5,88 (-6,95; 18,71) /0,3528	9,27 (-4,22; 22,75) /0,1636	7,32 (-3,77; 18,41) /0,1869	-1,98 (-10,21; 6,25) /0,6084	-0,73 (-13,35; 11,89) /0,9053	15,49 (-9,53; 40,50) /0,1765	7,42 (-13,24; 28,08) /0,4423

Iva: Ivacaftor; Plc: Placebo; KI: Konfidenzintervall; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; LMM: gemischt lineares Modell (*linear mixed model*); MMRM: Mischeffektmodell für wiederholte Messungen (*mixed-effects model for repeated measures*)  
 \*\*\*\*\*: Die Analyse wurde nur durchgeführt, falls die Patientenzahl mit Ereignis in jeder Gruppe ≥5 betrug und das Modell konvergierte.

<sup>a</sup> Die Analyse der Subgruppe mit <70% wurde nicht durchgeführt, weil die Patientenzahlen (4 in der Ivacaftorgruppe und 8 in der Placebogruppe) die benötigte Minimalzahl (5 in jedem Behandlungsarm) nicht erreichten.

<sup>b</sup> Die Patientenzahl wurde für jeden Endpunkt adjustiert.

### Subgruppenanalysen in der Studie VX08-770-103

Für den primären Endpunkt und die beschriebenen sekundären Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Dabei wurden Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen innerhalb einer Subgruppe vorgenommen, nicht zwischen den Behandlungsgruppen und den Subgruppen (d. h. die Analyse wurde nach Subgruppen getrennt). Die Analyse erfolgte anhand folgender Subgruppen:

- Geschlecht (männlich und weiblich)
- FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (<70%, 70-90%, >90%, ≤90%)
- Geografische Region (Nordamerika, Australien und Europa)

Die Effekte der Behandlung im Vergleich zwischen Ivacaftor und Placebo für den primären und die sekundären Endpunkt jeder Subgruppe in Studie VX08-770-103 sind in Tabelle 4-61 zusammenfassend dargestellt. Die Verbesserung der Lungenfunktion in Form des FEV<sub>1</sub>% bis Woche 24 unter der Behandlung mit Ivacaftor war für Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>≤90% größer als für Patienten mit einem FEV<sub>1</sub>>90%.

Es wurden zwar Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Behandlungseffekts bezüglich weiterer Endpunkte über einige Subgruppen hinweg festgestellt, die Relevanz und klinische Bedeutung dieser Unterschiede sind aufgrund der geringen Patientenzahlen jedoch unklar.

### Zusammenfassung der Subgruppenanalysen der Studien VX08-770-102 und -103

In den beiden Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 wurde ein Behandlungseffekt zugunsten von Ivacaftor gegenüber Placebo über alle analysierten Subgruppen hinweg festgestellt, insbesondere bezüglich einer Verbesserung der Lungenfunktion anhand des FEV<sub>1</sub>%, der Verbesserung des Körpergewichts und der Lebensqualität. Im Allgemeinen hatten weder der Schweregrad der Lungenerkrankung zu Studienbeginn, noch Geschlecht oder geografische Regionen einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Ivacaftor. Aufgrund der geringen Patientenzahl in Studie 103 konnten nicht für alle Endpunkte und Subgruppen statistische Tests durchgeführt werden.

Eine Untersuchung von nach Abstammung getrennten Subgruppen wurde nicht vorgenommen, weil die CF hauptsächlich in Populationen europäischer Abstammung auftritt. Die demografischen Daten der in die Studien eingeschlossenen Patienten spiegeln diese Tatsache wieder (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

*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.*

Die Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 stellen die einzigen identifizierten randomisierten klinischen Studien mit den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien dar. Eine Meta-

Analyse der Daten zwischen diesen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen nicht sinnvoll.

#### 4.3.1.3.3 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.*

Die beiden klinischen Phase-III-Studien VX08-770-102 und -103 wurden entworfen und durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose aufzuzeigen, die mindestens auf einem Allel die G551D-Mutation tragen. In Studie VX08-770-102 wurden Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren eingeschlossen, in Studie -103 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren. Die Placebo-kontrollierte Behandlungsphase bestand in der Einnahme von 150mg Ivacaftor oder Placebo zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen, an die sich eine Erweiterungsphase bis Woche 48 mit demselben Dosierungsregime anschloss. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse für alle untersuchten Endpunkte ist in Tabelle 4-62 aufgeführt.

Tabelle 4-62: Wirkung von Ivacaftor nach Ergebnissen der Endpunkte in den Studien VX08-770-102 und -103

Analyse	Zeitpunkt	Studie VX08-770-102		Studie VX08-770-103	
		Behandlungs- unterschied	P-Wert	Behandlungs- unterschied	P-Wert
<b>Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%)</b>					
Absolute Veränderung des FEV <sub>1</sub> % relativ zum Ausgangswert	Bis Woche 24	10,6%	<0,0001	12,5%	<0,0001
	Bis Woche 48	10,5%	<0,0001	10,0%	0,0006
Relative Veränderung des FEV <sub>1</sub> % relativ zum Ausgangswert	Bis Woche 24	17,1%	<0,0001	15,8%	<0,0001
	Bis Woche 48	17,0%	<0,0001	12,8%	0,0005
Absolute Veränderung des FEV <sub>1</sub> relativ zum Ausgangswert	Bis Woche 24	0,361 l	<0,0001	0,236 l	0,0001
	Bis Woche 48	0,359 l	<0,0001	0,200 l	0,0007
<b>Andere, das Atmungssystem betreffende Ergebnisse</b>					
Relatives Risiko einer pulmonalen Exazerbation ( <i>Hazard Ratio</i> )	Bis Woche 24	0,40	0,0016	-*	-*
	Bis Woche 48	0,46	0,0012	-*	-*
Tage mit pulmonalen	Bis Woche 48	23,2	0,0007	-*	-*

<b>Exazerbationen</b>					
Relatives Risiko für pulmonale Exazerbationen, die zur Krankenhauseinweisung führten ( <i>Hazard Ratio</i> )	Bis Woche 24	0,46	0,0814	-*	-*
	Bis Woche 48	0,34	0,0035	-*	-*
Tage im Krankenhaus aufgrund pulmonaler Exazerbationen	Bis Woche 48	0,23	0,0276		
Relatives Risiko für pulmonale Exazerbationen, die mit i. v. Antibiotika behandelt werden mussten ( <i>Hazard Ratio</i> )	Bis Woche 24	0,46	0,0409	-*	-*
	Bis Woche 48	0,41	0,0066	-*	-*
Tage mit Verabreichung i. v. Antibiotika aufgrund pulmonaler Exazerbationen	Bis Woche 48	4,17	0,0183	-*	-*
Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R	Bis Woche 24	8,1 Punkte	<0,0001	6,1 Punkte	0,1092
	Bis Woche 48	8,6 Punkte	<0,0001	5,1 Punkte	0,1354
<b>Ernährungszustand</b>					
Mittlere absolute Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert	In Woche 24	2,8 kg	<0,0001	1,9 kg	0,0004
	In Woche 48	2,7 kg	<0,0001	2,8 kg	0,0002
Mittlere absolute Veränderung des altersabhängigen z-Werts des BMI relativ zum Ausgangswert	In Woche 24	0,34 Punkte	0,0010	0,34 Punkte	0,0002
	In Woche 48	0,33 Punkte	0,0490	0,45 Punkte	<0,0001
<b>CFTR-Funktion</b>					
Absolute Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß relativ zum Ausgangswert	In Woche 24	-47,9 mmol/l	<0,0001	-54,3 mmol/l	<0,0001
	In Woche 48	-48,1 mmol/l	<0,0001	-53,5 mmol/l	<0,0001

BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: *cystic fibrosis questionnaire-revised*; CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; i. v: intravenös; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; FEV<sub>1</sub> %: Anteil de FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert; -: nicht analysiert aufgrund geringer Ereigniszahlen; \*: Fallzahl zu gering

<sup>a</sup> Behandlungsunterschied (modellbasiert) = Effekt von Ivacaftor – Effekt des Placebo

<sup>b</sup> Primärer Endpunkt: absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub> % relativ zum Ausgangswert

<sup>c</sup> Spezifizierter wichtiger sekundärer Endpunkt

<sup>d</sup> Gepoolt für die CFQ-R-Versionen Teenager/Erwachsene und 12- bis 13-Jährige in Studie VX08-770-102; Version für Kinder in Studie VX08-770-103

<sup>e</sup> Die altersabhängigen z-Werte des BMI wurden in Studie VX08-770-102 nur für Patienten bis 20 Jahre ermittelt.

Das Nutzen bzw. Zusatznutzen zeigt sich somit bei folgenden Endpunkten:

1. Das Risiko pulmonaler Exazerbationen, eines der schwerwiegendsten Symptome der CF, wird durch die Behandlung mit Ivacaftor signifikant reduziert (bei Patienten >11 Jahre).

2. Die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten aufgrund von Exazerbationen wird signifikant reduziert (bei Patienten > 11 Jahre).
3. Die Häufigkeit und Dauer von Behandlungen mit intravenösen Antibiotika aufgrund Exazerbationen wird signifikant reduziert (bei Patienten > 11 Jahre).
4. Gewicht, BMI und altersabhängige z-Werte des Gewichts werden signifikant verbessert. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen zeigt dies ein verbessertes Wachstum und eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen.
5. Die Lebensqualität, insbesondere in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R wird signifikant verbessert (bei Patienten > 11 Jahre), in keiner der weiteren Domänen verschlechtert sich die Lebensqualität unter der Therapie mit Ivacaftor.
6. Bei der Behandlung mit Ivacaftor bestehen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Im Gegenteil, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in der Ivacaftorgruppe gegenüber der Placebogruppe nahezu halbiert (Studie VX08-770-102).

#### Zusammenfassender Vergleich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Bei den meisten Patienten (94,1%) der Studien VX08-102 und -103 trat mindestens 1 UE auf, ohne einen wesentlichen Unterschied der Inzidenz zwischen den Behandlungsarmen (128 Patienten [97,0%] in den Ivacaftorgruppen vs. 204 Patienten [92,3%] in den Placebogruppen). Auch bezüglich der (potenziell) mit der Studienmedikation assoziierten UEs waren die Behandlungsarmen miteinander vergleichbar (74 Patienten [33,5%] vs. 45 Patienten [34,1%]).

Weiterhin traten bei einem deutlich geringeren Patientenanteil SUEs in den Ivacaftorgruppen auf als in den Placebogruppen (39 Patienten [17,6%] vs. 46 Patienten [34,8%]). Die Inzidenz von UEs, die zu einer temporären Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führten, war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (16 Patienten [7,2%] vs. 10 Patienten [7,6%]). Dagegen traten bei mehr Patienten in den Placebogruppen UEs auf, die zu einem vollständigen Abbruch der Behandlung führten (4 Patienten [1,8%] in den Ivacaftorgruppen vs. 7 Patienten [5,3%] in den Placebogruppen).

In keiner der Studien traten Todesfälle auf.

#### Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

In den beiden Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 wurde ein Behandlungseffekt zugunsten von Ivacaftor gegenüber Placebo über alle analysierten Subgruppen hinweg festgestellt. Im Allgemeinen hatten weder der Schweregrad der Lungenerkrankung zu

Studienbeginn, noch Geschlecht oder geografische Regionen einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Ivacaftor. Aufgrund der geringen Patientenzahl in Studie 103 konnten nicht für alle Endpunkte und Subgruppen statistische Tests durchgeführt werden.

## 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. Benennen Sie*

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 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 4-63: 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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

#### 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 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

*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 <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>	

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

*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 die übliche 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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4.3.1.3.1.7.*

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. Benennen Sie*

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

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

#### 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.*

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

#### 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 4-69: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

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 4.3.1.3.1.7.

Es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

#### 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. Benennen Sie

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

Tabelle 4-71: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX08-770-105-	nein	laufend	48 Wochen (insgesamt 96 Wochen als Erweiterungsphase zu den Studien VX08-770-102 und -103)	2x täglich Ivacaftor 150mg
Modellsimulation der Mortalität	nein	abgeschlossen	Simuliert über die gesamte Lebensdauer vom 0-80 Jahren	Simuliert: 2x täglich 150mg Ivacaftor vs. Registerdaten ohne Therapie mit Ivacaftor

Die Informationen in Tabelle 4-71 bilden die Studienlage vom 03. August 2012 ab. Sämtlich gelisteten Untersuchungen wurden in diesen Abschnitt aufgenommen.

Tabelle 4-72: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
VX08-770-105	clinicaltrials.gov NCT01117012 (50)	ja	nein
Modellsimulation der Mortalität	Simulation, daher nicht zutreffend	Simulation, daher nicht zutreffend	Simulation, daher nicht zutreffend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Die Modellsimulation der Mortalität wurde spezifisch für das vorliegende Nutzendossier auf Wunsch des G-BA berechnet und ist daher nicht über Studienregister identifizierbar.

Tabelle 4-73: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Open-Label</b>						
VX08-770-105	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja (50)	Nein
<b>Andere</b>						
Modellsimulation der Mortalität	Nein	Ja	Nein	Ja (Abschnitt 4.3.2.3.3.5)	Nein	Nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.*

*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.*

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

Tabelle 4-74: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte (EP)
VX08-770-105	Open-label, rollover	Pateinten mit CF und der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie von 12 Jahren oder älter aus den RCTs VX08-770-102 und -103: VX08-770-102 (n=144) VX08-770-103 (n= 48) Insgesamt (n=192)	2x täglich 150mg Ivacaftor	48 Wochen (Gesamtdauer der Behandlung: 96 Wochen)	Nordamerika, Europa und Australien Seit 08.07.2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl und Dauer pulmonaler Exazerbationen</li> <li>▪ Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)</li> <li>▪ Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R</li> <li>▪ Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)</li> </ul>
Modell-simulation der Mortalität	Mathematisches Modell	Deutsche Registerdaten von 6.835 Patienten	Simuliert: 2x täglich 150mg Ivacaftor vs. Registerdaten ohne Therapie mit Ivacaftor	Simuliert über die gesamte Lebensdauer vom 0-80 Jahren	Simulation, daher nicht zutreffend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor</li> </ul>

Tabelle 4-75: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ivacaftor	Begleittherapie
VX08-770-105	2x täglich 150mg Ivacaftor	Begleitende Behandlung mit jeweiliger <i>Best Supportive Care</i> im gesamten Studienverlauf in beiden Studienarmen
Modell-simulation der Mortalität	Simuliert: 2x täglich 150mg Ivacaftor	Begleitende Behandlung mit jeweiliger <i>Best Supportive Care</i>

Die Studienpopulationen der Studie VX08-770-105 entsprechen denjenigen der Studien VX08-770-102 und -103. Die demografischen Parameter sowie die Anfangswerte der gemessenen Variablen können Abschnitt 4.3.1.2 (Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11) entnommen werden.

In Studie VX08-770-105 sollten alle Patienten aufgenommen werden, welche die Studie VX08-770-102 (144 Patienten) sowie -103 (48 Patienten) abgeschlossen hatten, d. h. für 48 Wochen unter der Therapie mit Ivacaftor (2x täglich 150mg) oder Placebo standen. Alle 192 Patienten erhielten 2x täglich Ivacaftor, sowohl diejenigen aus den ursprünglichen Ivacaftorgruppen als auch aus den Placebogruppen. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung handelte es sich um eine laufende Studie, die fortgesetzt wird, bis alle Patienten insgesamt 96 Wochen lang mit Ivacaftor behandelt wurden oder bis Ivacaftor im jeweiligen Land kommerziell erhältlich sein wird (in Großbritannien wird die Behandlungsdauer unabhängig davon 96 Wochen betragen).

In die Modellsimulation der Mortalität gingen insgesamt 6.835 Patienten aus deutschen Registerdaten des Jahres 2005 ein (10).

Bei den in diesem Abschnitt vorgestellten Ergebnissen handelt es sich um die Berechnungen des Überlebensvorteils von deutschen Patienten mit CF anhand des etablierten Modells von Liou et al. (51).

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 Endpunkt „Anzahl und Dauer pulmonaler Exazerbationen“ – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Endpunkt „Anzahl und Dauer pulmonaler Exazerbationen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VX08-770-105	<p>Die Definition pulmonaler Exazerbationen richtete sich nach derjenigen aus einer Phase-III-Studie: Eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mindestens 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderungen des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmertes Husten, verschlimmerte Dyspnoe, Krankheitsgefühl oder Müdigkeit oder Lethargie, Fieber &gt;38°C, Anorexie oder Gewichtsverlust, Schmerzen oder Empfindlichkeit der Nasennebenhöhlen, Veränderung der Ausscheidungen durch die Nase, Veränderungen bezüglich der körperlichen Untersuchungsergebnisse des Thorax, Abnahme der Lungenfunktionswerte um <math>\geq 10\%</math> im Vergleich zu vorher dokumentierten Werten oder auf eine pulmonale Infektion hinweisende radiografische Veränderungen (24). Für Studie VX08-770-102 wurde diese Definition um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert.</p> <p>Es wurde festgehalten, wie viele Patienten im Studienverlauf an pulmonalen Exazerbationen litten und wie viele pulmonale Exazerbationen insgesamt auftraten. Zudem wurde die Dauer dieser Ereignisse in Tagen dokumentiert.</p> <p><u>Definition der Rollover-Gruppen:</u></p> <p><b>Placebo/Ivacaftor-Gruppen:</b> Patienten, die in der doppelblinden Studienphase Placebo erhalten hatten, und in der Open-Label Erweiterungsphase mit 150mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt wurden.</p> <p><b>Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppen:</b> Patienten, die die in der doppelblinden Studienphase mit 150mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt, und in der Open-Label dieses Dosierungsregime weiter erhielten.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.*

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-105	Hoch	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei Studie VX08-770-105 um eine Open-Label Erweiterungsphase zu den Studien VX08-770-102 und -103 handelt und somit weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren, ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Daher lässt sich lediglich eine qualitative Aussage über die Langzeit-Wirksamkeit von Ivacaftor treffen.

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.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für pulmonale Exazerbationen aus der Open-Label Erweiterungsphase bis Woche 96

Gruppe	Studie VX08-770-102 <sup>a</sup>	Open-Label Erweiterungsphase <sup>c</sup>
<b>Placebo/Ivacaftor</b>		
Anzahl Teilnehmer mit Ereignissen	37	21
Anzahl Ereignisse	83	35
Mittlere (SD) Dauer [Tage]	31,7 (42,58)	9,1 (16,96)
<b>Ivacaftor/Ivacaftor</b>		
Anzahl Teilnehmer mit Ereignissen	25	38
Anzahl Ereignisse	41	64
Mittlere (SD) Dauer [Tage]	11,6 (23,54)	19,8 (38,70)
	Studie VX08-770-103 <sup>b</sup>	Open-Label Erweiterungsphase <sup>d</sup>
<b>Placebo/Ivacaftor</b>		
Anzahl Teilnehmer mit Ereignissen	3	0
Anzahl Ereignisse	3	0
Mittlere (SD) Dauer [Tage]	5,2 (19,60)	0
<b>Ivacaftor/Ivacaftor</b>		
Anzahl Teilnehmer mit Ereignissen	4	3
Anzahl Ereignisse	4	4
Mittlere (SD) Dauer [Tage]	5,2 (16,39)	3,7 (12,76)

<sup>a</sup> Ergebnisse zwischen Ausgangswert und Woche 48 in Studie VX08-770-102.

<sup>b</sup> Ergebnisse zwischen Ausgangswert und Woche 24 in Studie VX08-770-103.

<sup>c</sup> Ergebnisse zwischen Ausgangswert und Woche 48 in der Open-Label Erweiterungsphase (Woche 96 der Behandlung mit Ivacaftor)

<sup>d</sup> Ergebnisse zwischen Ausgangswert und Woche 24 in der Open-Label Erweiterungsphase (Woche 72 der Behandlung mit Ivacaftor)

#### Patienten aus Studie VX08-770-102:

- Bei den Patienten aus der Placebo/Ivacaftorgruppe traten in der Open-Label Erweiterungsphase bei weniger Patienten pulmonale Exazerbationen auf als während der doppelblinden Phasen. Diese waren zudem von kürzerer Dauer.
- Bei den Patienten aus der Ivacaftor/Ivacaftorgruppe traten in der Open-Label Erweiterungsphase bei mehr Patienten pulmonale Exazerbationen auf als während der doppelblinden Phasen. Diese waren zudem von längerer Dauer.
- Bei Patienten aus der Ivacaftor/Ivacaftorgruppe, die pulmonalen Exazerbationen erlitten, war die Anzahl an Ereignissen pro Patient zwischen der doppelblinden Phase (1,6 Ereignisse pro Patient) und der Open-Label Erweiterungsphase (1,7 Ereignisse pro Patient) ähnlich

- Bei den Patienten, die in der doppelblinden Phase mit Placebo behandelt wurden, war die Anzahl pulmonaler Exazerbationen jedoch höher (2,2 Ereignisse pro Patient) als in der Open-Label-Erweiterungsphase.
- Patienten, die in der doppelblinden Phase  $\geq 1$  pulmonale Exazerbationen erlitten hatten, verzeichneten auch in der Open-Label Erweiterungphase pulmonale Exazerbationen; dieser Befund befindet sich in Einklang mit der Pathophysiologie der CF.

#### Patienten aus Studie VX08-770-103:

- Bei den Patienten aus der Placebo/Ivacaftorgruppe traten in den ersten 24 Wochen der Open-Label Erweiterungphase (Gesamtstudiendauer: 72 Wochen) bei weniger Patienten pulmonale Exazerbationen auf als während der ersten 24 Wochen der doppelblinden Phasen. Diese waren zudem von kürzerer Dauer.
- Bei den Patienten aus der Ivacaftor/Ivacaftorgruppe traten in den ersten 24 Wochen der Open-Label Erweiterungphase (Gesamtstudiendauer: 72 Wochen) bei einer ähnlichen Patientenzahl pulmonale Exazerbationen auf wie während der ersten 24 Wochen der doppelblinden Phasen. Diese waren allerdings von kürzerer Dauer.

#### **4.3.2.3.3.2 Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; BMI)“ – 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 4-78: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102 und VX08-770-103	<p>Das Körpergewicht wurde in Kilogramm (kg) erhoben. Die Messungen erfolgten in den Behandlungs- und Erweiterungsphasen der Studien zu den jeweiligen Visiten vor Einnahme der morgendlichen Dosis der Studienmedikation ohne Schuhe.</p> <p>Die ermittelten Werte für das Körpergewicht wurden zudem als <i>Body-Mass-Index</i> (BMI) in <math>\text{kg/m}^2</math> ausgedrückt.</p> <p><u>Definition der Rollover-Gruppen:</u></p> <p><b>Placebo/Ivacaftor-Gruppen:</b> Patienten, die in der doppelblinden Studienphase Placebo erhalten hatten, und in der Open-Label Erweiterungphase mit 150mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt wurden.</p> <p><b>Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppen:</b> Patienten, die die in der doppelblinden Studienphase mit 150mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt, und in der Open-Label dieses Dosierungsregime weiter erhielten.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-105	Hoch	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei Studie VX08-770-105 um eine Open-Label Erweiterungsphase zu den Studien VX08-770-102 und -103 handelt und somit weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren, ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Daher lässt sich lediglich eine qualitative Aussage über die Langzeit-Wirksamkeit von Ivacaftor treffen.

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.

Tabelle 4-80: Veränderung der Körpergewichts relativ zum Ausgangswert in der Open-Label-Erweiterungsphase

Gruppe	Studie VX08-770-102 <sup>a</sup>		Open-Label Erweiterungsphase	
	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96
<b>Placebo/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
absolute Veränderung vom Ausgangswert [kg]	0.18 (1.931)	0.25 (2.744)	2.68 (2.621)	3.35 (3.689)
<b>Ivacaftor/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom Ausgangswert [kg]	3.03 (3.637)	3.40 (4.930)	3.61 (5.823) <sup>b</sup>	3.90 (6.317) <sup>c</sup>
Gruppe	Studie VX08-770-103 <sup>a</sup>		Open-Label Erweiterungsphase	
	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96
<b>Placebo/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom Ausgangswert [kg]	1.69 (1.256)	2.86 (1.838)	3.67 (2.011)	- <sup>d</sup>
<b>Ivacaftor/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom	3.81 (2.184)	6.11 (2.897)	8.53 (3.792) <sup>b</sup>	- <sup>d</sup>

Ausgangswert [kg]

SD: Standardabweichung

Anmerkung: Für die Open-Label Erweiterungsphase wurde der Ausgangswert der jeweiligen vorhergehenden Studie als Ausgangswert für die Ivacaftor/Ivacaftorgruppe gewählt. Der Ausgangswert der aktuellen Studie wurde als Ausgangswert für die Ivacaftor/Placebogruppe gewählt. Die Ergebnisse für die Studien VX08-770-102 und -103 beziehen sich auf den Ausgangswert der jeweiligen Studie.

<sup>a</sup> Nur aus den Patienten der Studien VX08-770-102 und -103 bestehend, die in die Open-Label Erweiterungsphase eingegangen sind.

<sup>b</sup> Woche 72 der Behandlung mit Ivacaftor

<sup>c</sup> Woche 96 der Behandlung mit Ivacaftor

<sup>d</sup> Studie VX08-770-102 startete vor Studie VX08-770-103, daher liegen für die Open-Label Erweiterungsphase Ergebnisse bis Woche 48 für Patienten aus Studie VX08-770-102 vor sowie bis Woche 24 für Studie VX08-770-103.

Patienten aus Studie VX08-770-102

- Die für die Veränderung des Körpergewichts ermittelten Verbesserungen aus der doppelblinden Phase bestanden auch im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase
- Im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase ähnelten die Verbesserungen für die Veränderung des Körpergewichts in der Placebo/Ivacaftorgruppe denjenigen der Ivacaftorgruppe aus der doppelblinden Phase.

Patienten aus Studie VX08-770-103

- Die für die Veränderung des Körpergewichts ermittelten Verbesserungen aus der doppelblinden Phase bestanden auch im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase für die Ivacaftor/Ivacaftorgruppe.
- Im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase ähnelten die Verbesserungen für die Veränderung des Körpergewichts in der Placebo/Ivacaftorgruppe denjenigen der Ivacaftorgruppe aus der doppelblinden Phase.
- Die Gewichtszunahme der Patienten aus der Placebo/Ivacaftorgruppe setzte sich in der Open-Label Erweiterungsphase noch weiter fort.

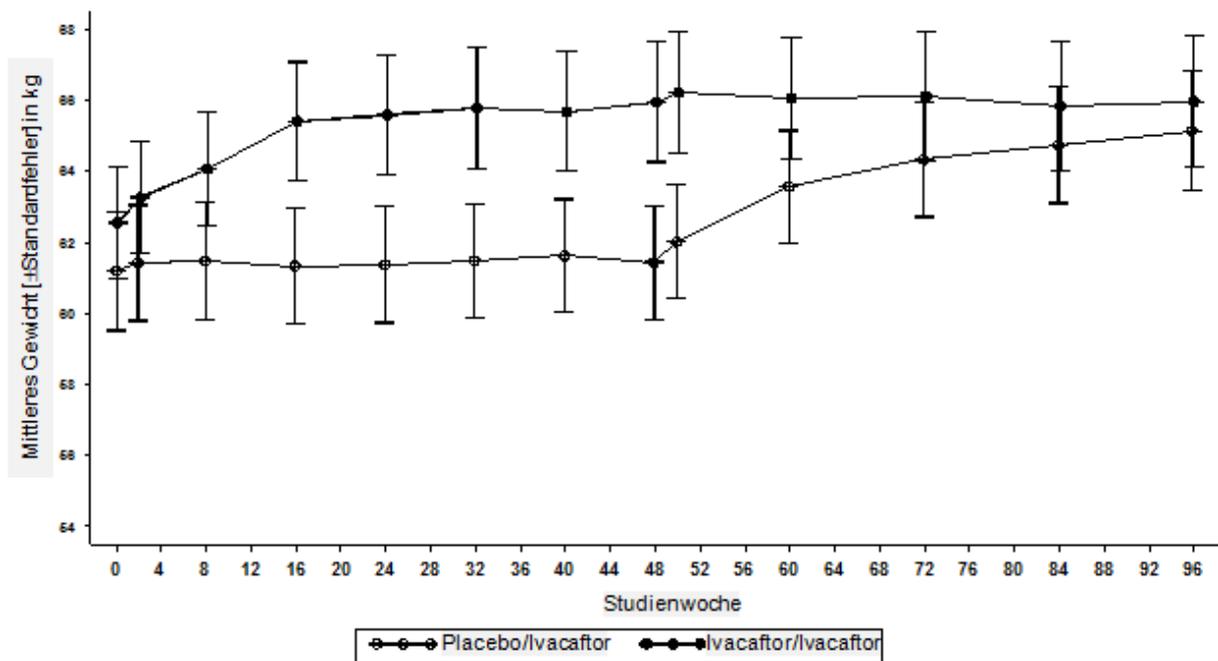


Abbildung 12: Mittleres Gewicht in Studie VX08-770-102 bis zum Ende der Open-Label Erweiterungsphase (Woche 96)

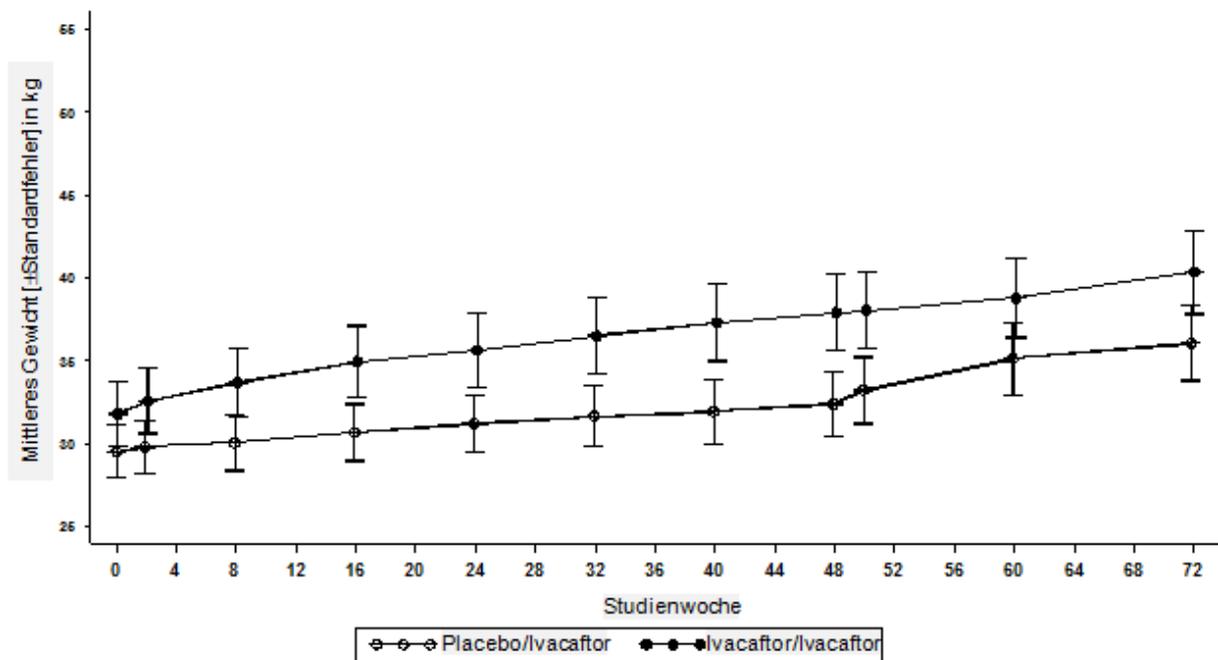


Abbildung 13: Mittleres Gewicht in Studie VX08-770-103 bis zum Ende der Open-Label Erweiterungsphase (Woche 96)

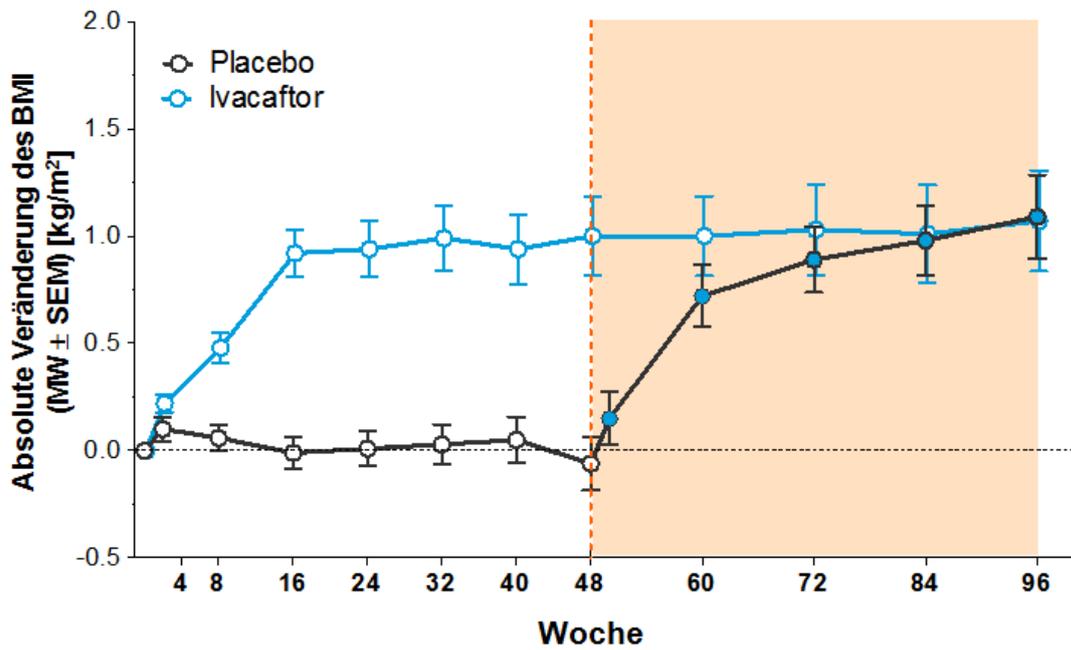


Abbildung 14: Absolute Veränderung des mittleren BMI in Studie 102 bis zum Ende der Open-Label Erweiterungsphase (Woche 96)

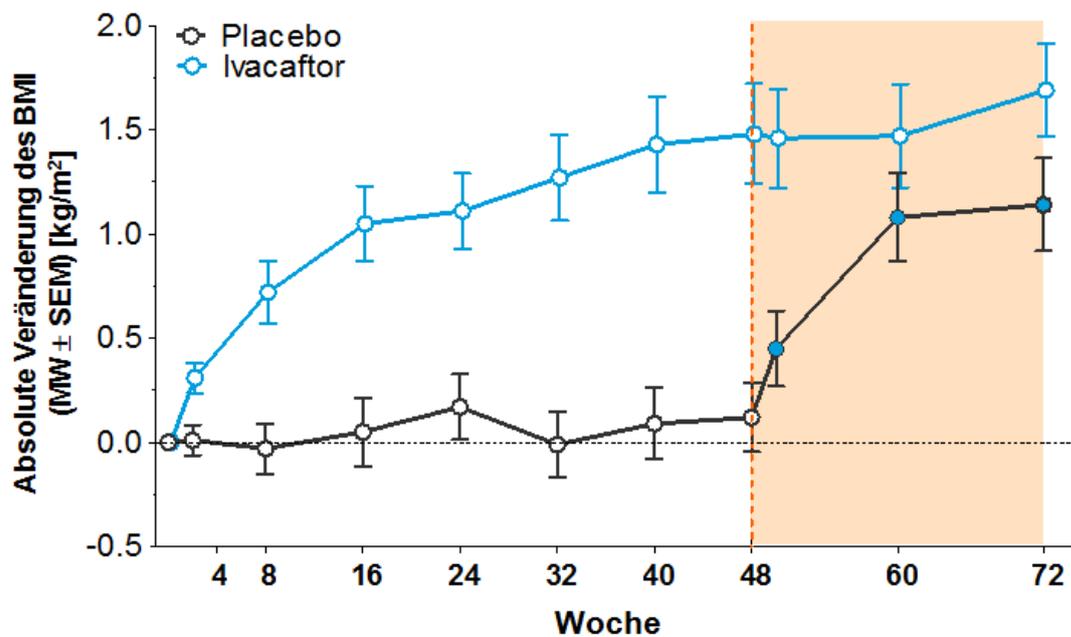


Abbildung 15: Absolute Veränderung des BMI in Studie VX08-770-103 bis zum Ende der Open-Label Follow-up Phase (Woche 96)

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 Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R“ – 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 4-81: Operationalisierung von Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102	Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren füllten die Version CFQ-R [ <i>child</i> ] eigenständig aus, und die Eltern bzw. der gesetzliche Vormund füllte zusätzlich die Version CFQ-R [ <i>parent/caregiver</i> ] aus. Patienten ab 14 Jahre füllten die Version CFQ-R [ <i>adult and adolescent</i> ] selbständig aus.
VX08-770-103	Bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde der Fragebogen CFQ-R [ <i>child</i> ] im Interviewer-Format zusammen mit dem Prüfarzt oder einem Vertreter ausgefüllt, der Fragebogen CFQ-R [ <i>parent/caregiver</i> ] von einem Elternteil oder einem gesetzlichen Vormund
VX08-770-102 und VX08-770-103	Die Patienten füllten den Fragebogen vor Verabreichung der Studienmedikation in ihrer Muttersprache aus. Die Fragebögen dokumentierten demografische Informationen, zusammen mit Daten zur Lebensqualität, Schule, Arbeit und alltäglichen Aktivitäten sowie mit CF assoziierte Beschwerden und Symptome. Der Fragebogen ist in 9 gesundheitsbezogene, die Lebensqualität betreffende Domänen unterteilt: Körper, Rolle/Schule, Vitalität, Emotionen, Soziales, Körperbild, Nahrungsgewohnheiten, Belastung durch die Behandlung, Wahrnehmung der Gesundheit. Die Fragen im CFQ-R waren auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (z. B. Immer/oft/manchmal/nie). Die einzelnen Fragen werden zu einer Domänen-Punktzahl zusammengefasst und auf einen Wert zwischen 0 und 100 Punkten quantifiziert. Dabei stand eine hohe Punktzahl für eine bessere Beurteilung. Es wird für den CFQ-R keine Gesamtpunktzahl berechnet, die einzelnen Domänen weisen voneinander getrennte Veränderungen der Lebensqualität aus.  <u>Definition der Rollover-Gruppen:</u> <b>Placebo/Ivacaftor-Gruppen:</b> Patienten, die in der doppelblinden Studienphase Placebo erhalten hatten, und in der Open-Label Erweiterungsphase mit 150mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt wurden. <b>Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppen:</b> Patienten, die die in der doppelblinden Studienphase mit 150mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt, und in der Open-Label dieses Dosierungsregime weiter erhielten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-105	Hoch	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei Studie VX08-770-105 um eine Open-Label Erweiterungsphase zu den Studien VX08-770-102 und -103 handelt und somit weder die Patienten noch die Prüfarzte verblindet waren, ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Daher lässt sich lediglich eine qualitative Aussage über die Langzeit-Wirksamkeit von Ivacaftor treffen.

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.

Tabelle 4-83: Veränderung der Punktzahl im CFQ-R (Domäne "Atmungssystem") in der Open-Label Erweiterungsphase.

Gruppe	Studie VX08-770-102 <sup>a</sup>		Open-Label Erweiterungsphase	
	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96
<b>Placebo/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
absolute Veränderung vom Ausgangswert	-1.90 (16.678)	-3.63 (14.132)	12.06 (16.162)	8.55 (17.231)
<b>Ivacaftor/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom Ausgangswert	7.21 (15.892)	6.39 (16.805)	7.17 (15.166) <sup>d</sup>	4.84 (20.125) <sup>e</sup>
Gruppe	Studie VX08-770-103 <sup>a</sup>		Open-Label Erweiterungsphase	
	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96
<b>Placebo/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom Ausgangswert	1,51 (22,220)	0,75 (18,354)	8,0642 (12,49455)	- <sup>f</sup>
<b>Ivacaftor/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)			10,0627	
Veränderung vom	4,17 (18,303)	7,37 (17,376)	(14,18287) <sup>b</sup>	- <sup>f</sup>

Ausgangswert

SD: Standardabweichung

Anmerkung: Für die Open-Label Erweiterungsphase wurde der Ausgangswert der jeweiligen vorhergehenden Studie als Ausgangswert für die Ivacaftor/Ivacaftorgruppe gewählt. Der Ausgangswert der aktuellen Studie wurde als Ausgangswert für die Ivacaftor/Placebogruppe gewählt. Die Ergebnisse für die Studien VX08-770-102 und -103 beziehen sich auf den Ausgangswert der jeweiligen Studie.

<sup>a</sup> Nur aus den Patienten der Studien VX08-770-102 und -103 bestehend, die in die Open-Label Erweiterungsphase eingegangen sind.

<sup>b</sup> gepoolte Teenager/Erwachsene sowie Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren

<sup>c</sup> gepoolte Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie von 12 und 13 Jahren

<sup>d</sup> Woche 72 der Behandlung mit Ivacaftor

<sup>e</sup> Woche 96 der Behandlung mit Ivacaftor

<sup>f</sup> Studie VX08-770-102 startete vor Studie VX08-770-103, daher liegen für die Open-Label Erweiterungsphase Ergebnisse bis Woche 48 für Patienten aus Studie VX08-770-102 vor sowie bis Woche 24 für Studie VX08-770-103.

Patienten aus Studie VX08-770-102

- Die für die Subgruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R ermittelten Verbesserungen aus der doppelblinden Phase bestanden auch im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase für die Ivacaftor/Ivacaftorgruppe.
- Im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase ähnelten die Verbesserungen aus der Subgruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R in der Placebo/Ivacaftorgruppe denjenigen der Ivacaftorgruppe aus der doppelblinden Phase.
- Für die Patienten aus der Placebo/Ivacaftorgruppe bestanden die Verbesserungen aus der Subgruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R dauerhaft über einen Zeitraum von 48 Wochen seit Beginn der Open-Label Erweiterungsphase und dem Wechsel zur Therapie mit Ivacaftor.

Patienten aus Studie VX08-770-103

- Die für die Subgruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R ermittelten Verbesserungen aus der doppelblinden Phase bestanden auch im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase für die Ivacaftor/Ivacaftorgruppe.
- Im Rahmen der der Open-Label Erweiterungsphase ähnelten die Verbesserungen aus der Subgruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R in der Placebo/Ivacaftorgruppe denjenigen der Ivacaftorgruppe aus der doppelblinden Phase.
- Für die Patienten aus der Placebo/Ivacaftorgruppe bestanden die Verbesserungen aus der Subgruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R dauerhaft über einen Zeitraum von 48 Wochen seit Beginn der Open-Label Erweiterungsphase und dem Wechsel zur Therapie mit Ivacaftor.

#### 4.3.2.3.4 Endpunkt „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)“ – 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 „Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%)“

Tabelle 4-85: Operationalisierung des Endpunktes „Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%)“

Studie	Operationalisierung
VX08-770-102 und VX08-770-103	Die spirometrische Messung des forcierten Einsekundenvolumens (in Liter) wurde gemäß der Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> vorgenommen und nach <i>Knudson</i> -Standards bezüglich Alter, Geschlecht und Körpergröße normalisiert (49). Der Vergleich der Messungen zu den Visiten im Rahmen der Behandlungs- und Erweiterungsphasen erfolgte jeweils gegenüber der Messung zu Studienbeginn (Tag 0)
	<u>Definition der Rollover-Gruppen:</u> <b>Placebo/Ivacaftor-Gruppen:</b> Patienten, die in der doppelblinden Studienphase Placebo erhalten hatten, und in der Open-Label Erweiterungsphase mit 150mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt wurden. <b>Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppen:</b> Patienten, die die in der doppelblinden Studienphase mit 150mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt, und in der Open-Label dieses Dosierungsregime weiter erhielten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX08-770-105	Hoch	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei Studie VX08-770-105 um eine Open-Label Erweiterungsphase zu den Studien VX08-770-102 und -103 handelt und somit weder die Patienten noch die Prüfer verblindet waren, ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Daher lässt sich lediglich eine qualitative Aussage über die Langzeit-Wirksamkeit von Ivacaftor treffen.

*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.*

Tabelle 4-87: Ergebnisse für das FEV<sub>1</sub>% aus der Open-Label Erweiterungsphase bis Woche 96

Gruppe	Studie VX08-770-102 <sup>a</sup>		Open-Label-Erweiterungsphase	
	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96
<b>Placebo/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom Ausgangswert (%)	-1,0965 (7,06892)	-1,2259 (7,75331)	11,2168 (9,34896)	9,4321 (8,54993)
<b>Ivacaftor/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom Ausgangswert (%)	11,4129 (8,57713)	9,4194 (8,31013)	10,3415 (9,31043) <sup>b</sup>	9,5304 (10,13388) <sup>c</sup>
Gruppe	Studie VX08-770-103 <sup>a</sup>		Open-Label-Erweiterungsphase	
	Woche 24	Woche 48	Woche 72	Woche 96
<b>Placebo/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom Ausgangswert (%)	-0,821 (12,34826)	-0,5923 (10,05010)	8,0642 (12,49455)	- <sup>d</sup>
<b>Ivacaftor/Ivacaftor</b>				
Mittelwert (SD)				
Veränderung vom Ausgangswert (%)	13,1948 (13,51020)	10,1858 (15,70201)	10,0627 (14,18287) <sup>b</sup>	- <sup>d</sup>

SD: Standardabweichung

Anmerkung: Für die Open-Label Erweiterungsphase wurde der Ausgangswert der jeweiligen vorhergehenden Studie als Ausgangswert für die Ivacaftor/Ivacaftorgruppe gewählt. Der Ausgangswert der aktuellen Studie wurde als Ausgangswert für die Ivacaftor/Placebogruppe gewählt. Die Ergebnisse für die Studien VX08-770-102 und -103 beziehen sich auf den Ausgangswert der jeweiligen Studie.

<sup>a</sup> Nur aus den Patienten der Studien VX08-770-102 und -103 bestehend, die in die Open-Label Erweiterungsphase eingegangen sind.

<sup>b</sup> Woche 72 der Behandlung mit Ivacaftor

<sup>c</sup> Woche 96 der Behandlung mit Ivacaftor

<sup>d</sup> Studie VX08-770-102 startete vor Studie VX08-770-103, daher liegen für die Open-Label Erweiterungsphase Ergebnisse bis Woche 48 für Patienten aus Studie VX08-770-102 vor sowie bis Woche 24 für Studie VX08-770-103.

Patienten aus Studie VX08-770-102

- Die für das FEV<sub>1</sub>% ermittelten Verbesserungen aus der doppelblinden Phase bestanden auch im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase für die Ivacaftor/Ivacaftorgruppe.
- Im Rahmen der der Open-Label Erweiterungsphase ähnelten die Verbesserungen für das FEV<sub>1</sub>% in der Placebo/Ivacaftorgruppe denjenigen der Ivacaftorgruppe aus der doppelblinden Phase.
- Für die Patienten aus der Placebo/Ivacaftorgruppe bestanden die Verbesserungen im FEV<sub>1</sub>% dauerhaft über einen Zeitraum von von 48 Wochen seit Beginn der Open-Label Erweiterungsphase und dem Wechsel zur Therapie mit Ivacaftor.

Patienten aus Studie VX08-770-103

- Die für das FEV<sub>1</sub>% ermittelten Verbesserungen aus der doppelblinden Phase bestanden auch im Rahmen der Open-Label Erweiterungsphase für die Ivacaftor/Ivacaftorgruppe.
- Im Rahmen der der Open-Label Erweiterungsphase ähnelten die Verbesserungen in der Placebo/Ivacaftorgruppe denjenigen der Ivacaftorgruppe aus der doppelblinden Phase.

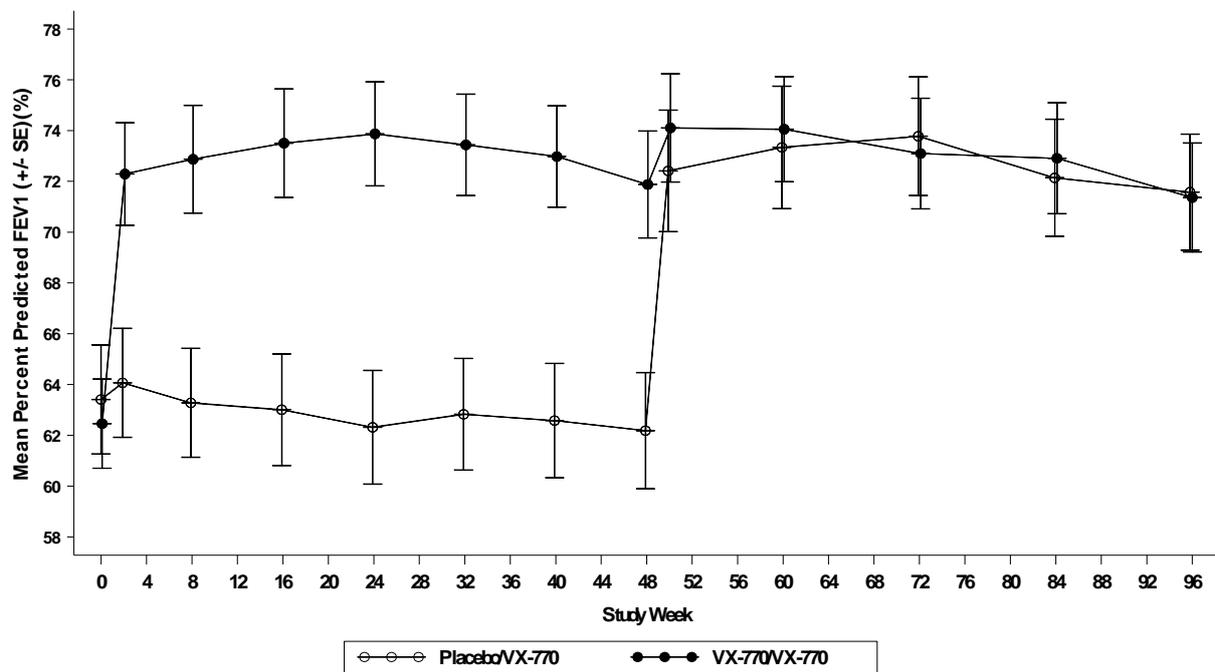


Abbildung 16: Mittelwert des FEV<sub>1</sub>% in Studie VX08-770-102 bis zum Ende der Open-Label Erweiterungsphase

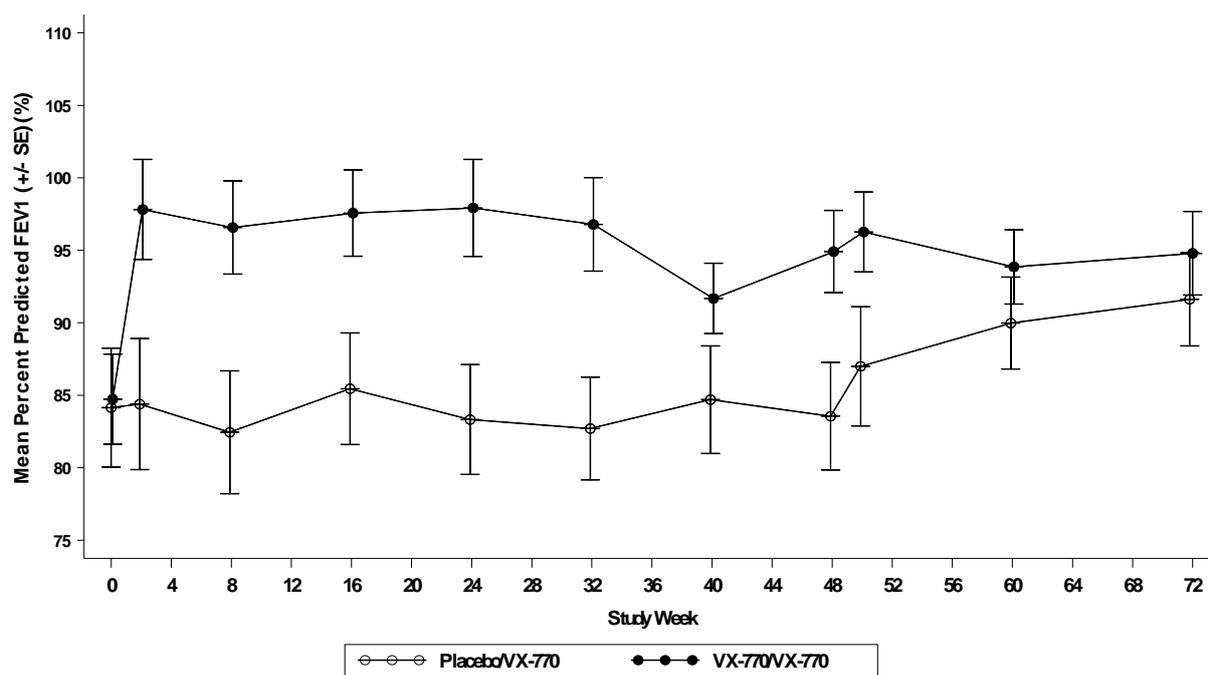


Abbildung 17: Mittelwert des FEV1% in Studie 103 und der Open-Label Erweiterungsphase

**4.3.2.3.3.5 Endpunkt „Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor“ - 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 4-88: Operationalisierung von „Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor“

Studie	Operationalisierung
Modell-simulation der Mortalität	Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor anhand des Modells von Liou et al. von 2001 (51) , modifiziert mit deutschen Registerdaten von 6.835 Patienten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor“ in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Modell-simulation der Mortalität	Hoch	Nein	Nein	Unklar	Ja	Hoch

Bei diesem Endpunkt handelt es sich um die Ergebnisse der Simulation eines Überlebensmodells. In dieses geht die Annahme ein, dass durch die Therapie mit Ivacaftor eine Verringerung der Rate pulmonaler Exazerbationen sowie eine Verbesserung des Gewichts und der Lungenfunktion erzielt wird, entsprechend der Ergebnisse aus den RCTs VX08-770-102 und 103 (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.1, 4.3.1.3.1.7 und 4.3.1.3.1.10). Dies ist notwendig, um das Modell mit geeigneten Daten auszustatten, auf Basis derer ein Überlebensvorteil berechnet wird. Daher ist dieser Endpunkt dahingehend verzerrt, dass weder eine Verblindung der Daten, noch eine Kontrollpopulation existiert, das ITT-Prinzip nicht greifen kann und die oben genannten Annahmen zugunsten von Ivacaftor getroffen werden. Aufgrund der großen Zahl von Patienten, mit deren Daten dieses Modell entwickelt und für Deutschland adaptiert wurde, schätzen wir die Aussagekraft der Ergebnisse dennoch als relevant ein, so dass ein Hinweis auf einen Überlebensvorteil der CF-Patienten mittels Ivacaftor formuliert werden kann. Weiterhin haben wir mögliche Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen adressiert.

*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.*

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnisse basieren auf einem mathematischen Modell das mit Hilfe von Registerdaten von 11.630 Patienten in den USA entwickelt wurde. Dieses Modell wurde anhand deutscher Registerdaten von 6.835 Patienten speziell auf die Situation der Patienten mit CF in Deutschland zugeschnitten. Die Ergebnisse zu FEV<sub>1</sub>%, Exazerbationen und Gewicht aus den in diesem Nutzendossier beschriebenen Zulassungsstudien wurden dann in dieses Modell integriert, um einen möglichen Überlebensvorteil abschätzen zu können.

## Modellierung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei CF um eine unheilbare Krankheit handelt, konzentrieren sich bisher verfügbare Therapieoptionen auf die Verlängerung des Lebens, die Verbesserung der Lebensqualität und der Linderung mit der Krankheit assoziierter Symptome. Eine direkte Messung eines Überlebensvorteils von Patienten mit der G551D-Mutation unter Therapie mit Ivacaftor im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie wäre die zuverlässigste klinische Beweisführung, jedoch erschweren pragmatische Gesichtspunkte diesen Prozess, denn die Erhebung dieser Daten würde aufgrund der geringen Zahl der Patienten mit G551D-Mutation und der Mortalitätsrate von weniger als 2% in Deutschland eine äußerst lange Zeit in Anspruch nehmen.

Daher steht der klinische Beweis für einen Überlebensvorteil zum jetzigen Zeitpunkt noch aus. Es besteht jedoch die logische Annahme, dass eine Verringerung der bekannten Risikofaktoren zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos führt und dieses wiederum zu einer längeren Lebenserwartung führt.

Bevor eine Quantifizierung des Überlebensvorteils mittels Ivacaftor erfolgen kann, ist es jedoch notwendig, die heutige mit CF assoziierte Mortalität zu verstehen. Anhand der Daten des deutschen CF-Registers ist es möglich, eine Schätzung der Überlebensrate im Median zu formulieren, welche anhand einer patientenbasierten Analyse des Überlebens aktuell 41,7 Jahre beträgt (siehe Abbildung 18) (10).

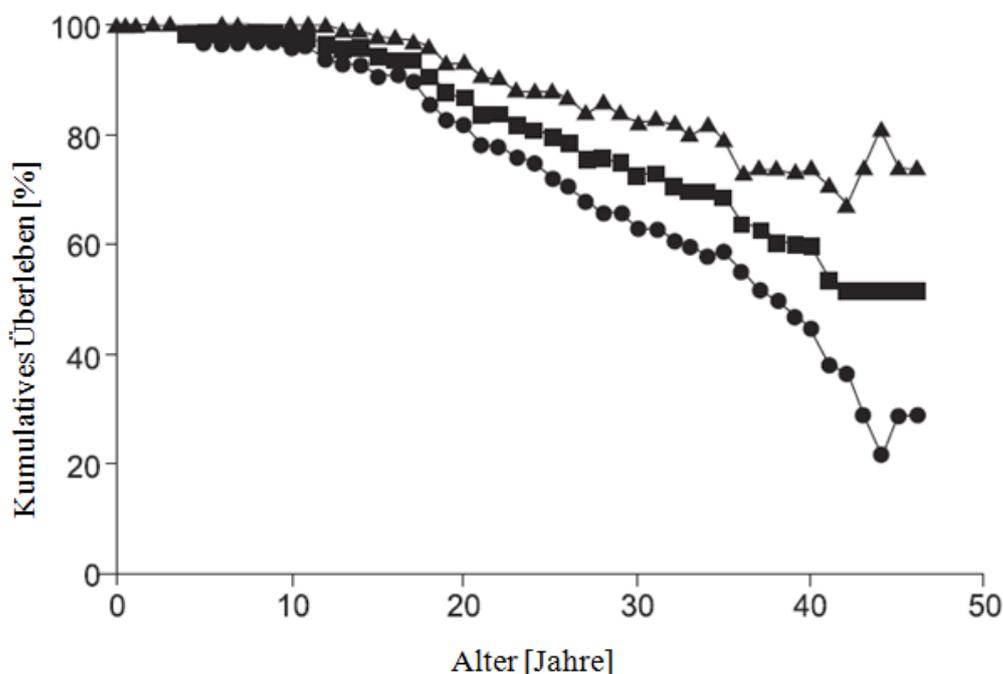


Abbildung 18: Überleben der Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland zwischen 1995 und 2006 (10).

In der Abbildung bezeichnen die Punkte die untere Grenze, die Quadrate die Mediane der Messwerte und die Dreiecke die obere Grenze des 95%-igen Konfidenzintervalle.

Um diese Überlebensdaten einer mathematischen Analyse zugänglich zu machen, werden diese im ersten Jahr auf 100% normalisiert und an eine Weibull-Funktion angeglichen (siehe

Abbildung 19). Dabei handelt es sich um die üblicherweise verwendete Funktion zur Modellierung von Überlebensdaten bei zystischer Fibrose (52).

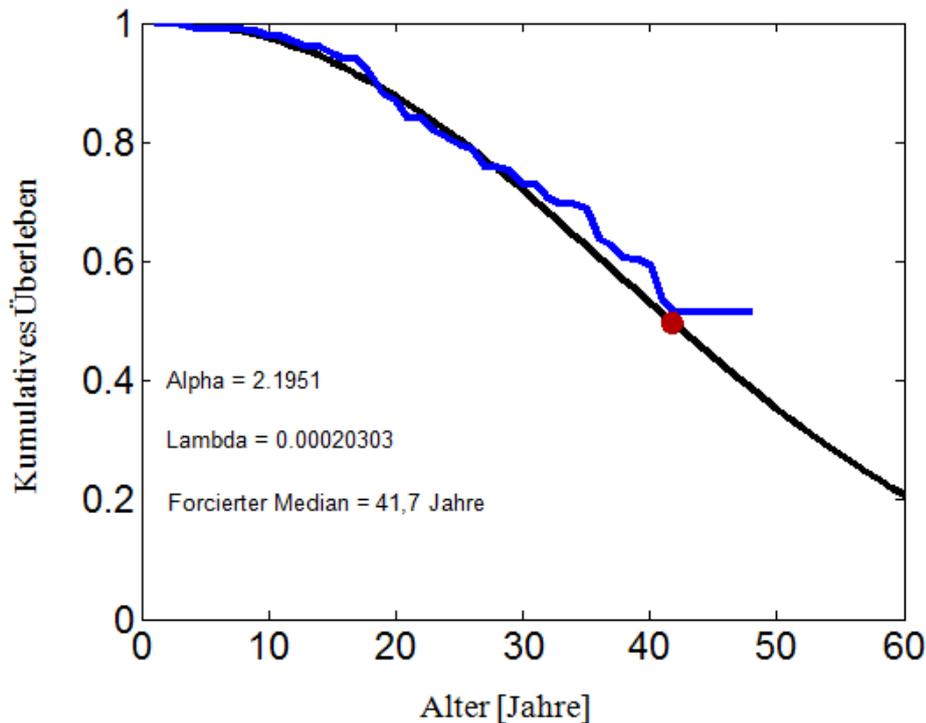


Abbildung 19: An eine *Weibull*-Funktion angeglichenen Werte der deutschen Überlebenskurven. Blaue Linie: Repräsentiert die in Abbildung 18 dargestellten Überlebenskurven. Die schwarze Kurve bezeichnet die angeglichene *Weibull*-Kurve. Der rote Punkt steht für den Medianschätzer des Überlebens, wie es vom deutschen CF-Register angegeben wurde (41,7 Jahre). *Weibull*-Gleichung:  $S(a) = \exp(-0,00020303 \cdot (a-1)^{2,1951})$ , wobei  $a$  das Lebensalter eines Individuums bedeutet.

Diese Kurve beschreibt das geschätzte Überleben als Funktion des Alters und beinhaltet zudem Informationen zum Sterberisiko. So sinkt die Überlebensrate beispielsweise im Alter zwischen 40 und 41 Jahren von ca. 53% auf ca. 51%. Diese Reduktion um 2% bedeutet, dass unter den im Alter von 40 Jahren lebenden Patienten ein Sterberisiko von etwa 3,9% besteht. Das unmittelbare Sterberisiko wird als „Hazard“ bezeichnet. In Abbildung 20 wird die Hazard-Funktion gezeigt, die sich auf die schwarze Überlebenskurve aus

Abbildung 19 bezieht. Anhand der Hazard-Funktion lässt sich ablesen, dass im Alter von 40 Jahren ein Hazard von etwa 3,9% besteht. Das maximale, individuelle Überlebensalter

wurde auf 80 Jahre begrenzt, um die Anzahl Berechnungen für jede Iteration des Modells zu reduzieren und um sicherzustellen, dass Ausreißer der klinischen Daten für ein Individuum die Schätzung für die Population nicht verzerren.

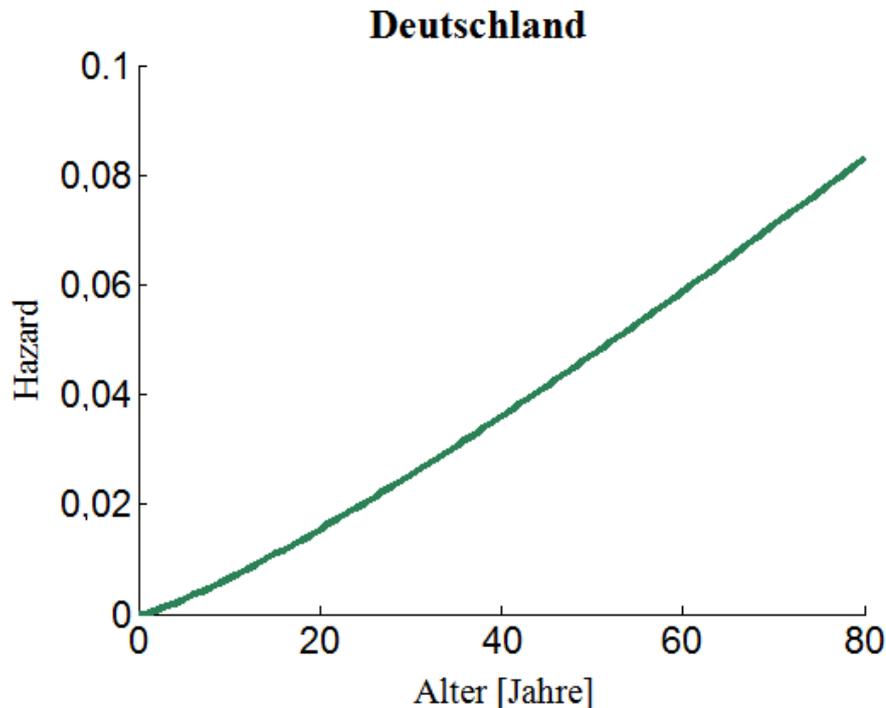


Abbildung 20: Hazard-Funktion für deutsche Patienten mit CF.

Die Gleichung für die Mortalitätsformel lautet:  $h(a) = 0,0004457 \cdot (a-1)^{1,1951}$ .

### Quantifizierung der Auswirkung verbesserter Risikofaktoren

Unter Verwendung der aktuellen Hazard-Funktion durchschnittlicher deutscher CF-Patienten (vor der Einführung von Ivacaftor), soll nun erörtert werden, wie sich dieser Hazard verändert, wenn die entsprechenden Risikofaktoren verbessert werden. Die ausführlichste Studie, welche die Interaktion zwischen Risikofaktoren und Überlebensraten beschreibt, wurde im Jahr 2001 von Liou und Mitarbeitern durchgeführt (Liou et al. 2001). Mithilfe von Longitudinaldaten aus der Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry wurde anhand von 5.820 Patienten sowie 5.810 Patienten zur Validierung ein multivariates Regressionsmodell entwickelt. Die signifikanten Prädiktoren der Mortalität waren Alter, FEV<sub>1</sub>%, Geschlecht, altersabhängige z-Werte des Gewichts und die Anzahl Exazerbationen. Die Spalte „odds ratio“ in Tabelle 4-90 vermittelt einen Anhaltspunkt für die Auswirkung der entsprechenden Veränderungen. So führt beispielsweise eine 1%-ige Verbesserung (Erhöhung) des FEV<sub>1</sub>% zu einer Reduktion des geschätzten Hazards um 4%.

Tabelle 4-90: Cox-proportionales Hazardsmodell der zystischen Fibrose, entwickelt anhand Daten der Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry der USA, 1993 nach Liou et al. (51).

Kovariate ( $x_{0-10}$ )	Koeffizient		Odds ratio
	$\beta_{0-10}$	SE*	
Alter (pro Jahr)	0,011	0,0049	1,011
Geschlecht (männlich=0, weiblich=1)	0,15	0,074	1,16
FEV <sub>1</sub> %* (pro %)	-0,042	0,0025	0,96
Altersabhängiger z-Wert des Gewichts	-0,28	0,041	0,75
Pankreasinsuffizienz (0 oder 1)	-0,14	0,23	0,87
Diabetes mellitus	0,44	0,098	1,55
<i>Staphylococcus aureus</i> (0 oder 1)	-0,25	0,09	0,78
<i>Burkholderia cepacia</i> (0 oder 1)	1,41	0,19	4,12
Anzahl aktueller Exazerbationen (0-5)	0,35	0,024	1,42
Anzahl aktueller Exazerbationen (0-5) x <i>B. cepacia</i>	-0,28	0,06	0,75

In den im Rahmen dieses Nutzendossiers beschriebenen, gut kontrollierten Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 führte die Therapie mit Ivacaftor zu signifikanten Verbesserungen des FEV<sub>1</sub>%, der altersabhängigen z-Werte des Gewichts und der Anzahl von Exazerbationen. Setzt man die entsprechenden Werte für die Verbesserungen dieser Parameter in das Modell von Liou et al ein, so wird deutlich, dass der Hazard unter Ivacaftor etwa um die Hälfte reduziert wird (siehe Abbildung 21).

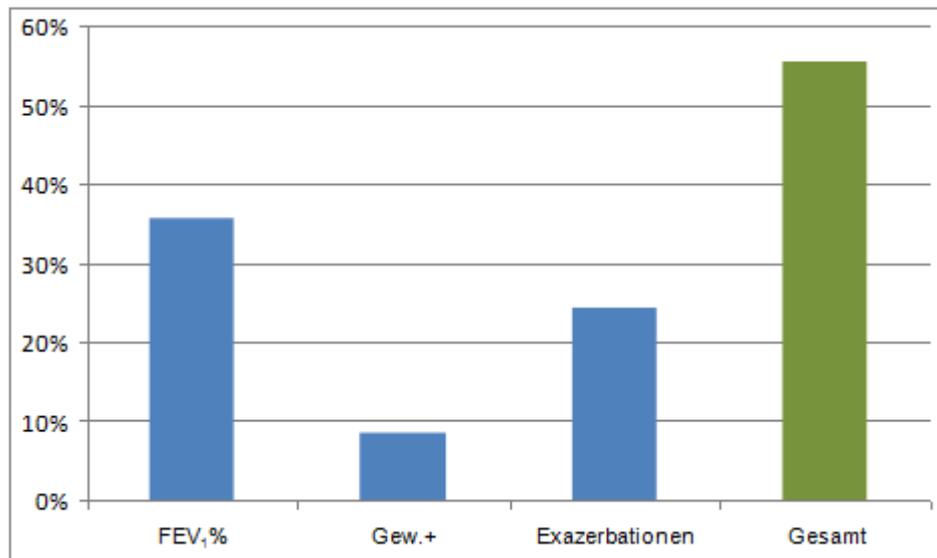


Abbildung 21: Schätzung der Verringerung des Hazards durch einen Anstieg des FEV<sub>1</sub>% um 10,5%, einen Anstieg des altersabhängigen z-Werts des Körpergewichts um 0,32 und eine Verringerung der jährlichen Exazerbationszahl um 0,8.

Beispiel: Für Verbesserungen des FEV<sub>1</sub>% bei Erwachsenen um 10,5%:  $1 - \exp(-0,042 \times 10,5) = 36\%$ -ige Reduktion. Verringerungen des Hazards sind kumulativ und ergeben insgesamt 56% für dieses Beispiel.

#### *Prognose der Auswirkung von Ivacaftor auf das Überleben*

Der Überlebensvorteil von Ivacaftor besteht in der kumulativen Auswirkung der Differenz bezüglich des Hazards zwischen einem hypothetischen Patienten, der lediglich mit der *Best Supportive Care* behandelt wird und demselben Individuum, das *Best Supportive Care* plus Ivacaftor erhält. Die Patientensterblichkeit verändert sich im Laufe der Zeit. Innerhalb dieser Zeit verändern sich die Risikofaktoren, so dass der Hazard kontinuierlich neu beurteilt werden muss. In der nachfolgenden Tabelle 4-91 werden die im proportionalen Hazardmodell von Liou und Mitarbeitern identifizierten und in Tabelle 4-90 aufgeführten sieben Einflussfaktoren genauer beschrieben. Dabei wird der Fall angenommen, dass sich das FEV<sub>1</sub>% unter der Behandlung mit Ivacaftor stabilisiert und sich dann wie in der gesunden Normalbevölkerung dem Alter gemäß verschlechtert (Basisszenario).

Tabelle 4-91: Entwicklung von Risikofaktoren mit der Zeit im Basisszenario.

**ENTWICKLUNG VON RISIKOFAKTOREN MIT DER ZEIT IM BASISSENARIO**

<b>Kovariate</b>	<b><i>Best Supportive Care</i></b>	<b><i>Best Supportive Care plus Ivacaftor</i></b>
FEV <sub>1</sub> %	1%-ige Reduktion pro Jahr ab Beginn der Erhebung für ein Individuum, außer im Alter von 11-20 Jahren (2% pro Jahr). FEV <sub>1</sub> % kann die Grenze von 30 nicht unterschreiten.	Anfängliche Verbesserung um 10,5% (10,0% bei Kindern zwischen 6-11 Jahren), danach keine Veränderung des FEV <sub>1</sub> in Prozent.
Altersabhängige z-Werte des Gewichts	Keine Veränderung vom Anfangswert für ein Individuum.	Anfängliche Verbesserung um 0,33 vom Anfangswert (0,39 bei Kindern zwischen 6-11 Jahren). Danach keine Veränderung.
Exazerbationen	1,4 Exazerbationen pro Jahr	0,6 Exazerbationen pro Jahr
Pankreasinsuffizienz	Unverändert nach dem Anfangswert. Bei den meisten Patienten besteht eine Pankreasinsuffizienz.  Der Mittelwert für Deutschland (2010) liegt bei 81% bei Patienten unter 18 Jahren und 84% bei Patienten über 18 Jahren.	
<i>Diabetes mellitus</i>	3,9 – 29,4% als Funktion des Alters und gemäß Report des deutschen Registers von 2010.	
<i>Staphylococcus aureus</i>	36 – 67% als Funktion des Alters und gemäß Nationalregister Großbritanniens (keine Werte für Deutschland verfügbar).	
<i>Burkholderia cepacia</i>	2,3% bei Kindern im Alter zwischen 6 und 17 Jahren sowie 3,7% bei Patienten im Alter von 18 Jahren und älter gemäß Report des deutschen Registers von 2010.	

Anmerkung: Es wird davon ausgegangen, dass die ersten drei Kovariaten auf Ivacaftor ansprechen. Annahmen bezüglich der zukünftigen Entwicklung der Kovariaten wurden im Rahmen zweier Advisory Boards bestätigt.

Für jeden in die Studien VX08-770-102 und -103 eingeschlossenen Patienten wurde der Basal hazard über die Zeit anhand deutscher Überlebensdaten (siehe Abbildung 20) für einen durchschnittlichen CF-Patienten geschätzt und mittels des proportionalen Hazard-Modells nach Liou in Tabelle 4-90 individualisiert. Nach erfolgter individueller Prognose des

Sterberisikos für zukünftige Lebensjahre kann die Überlebensfunktion als Exponent des negativen kumulativen Hazards geschätzt werden.

In den Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 wurden 206 Patienten untersucht. Dies entspricht etwa 10% aller CF-Patienten mit der G551D-Mutation weltweit und dient als repräsentative Stichprobe der Gesamtheit aller G551D-Patienten. Für diese 206 Patienten wurde das Modell einzeln angewendet, ähnlich wie für die drei Patienten aus Abbildung 22. Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse ist in Abbildung 23 dargestellt. Dabei bezeichnet die Spalte „Szenario 1“ den Fall, dass mittels Ivacaftor eine 10%-ige Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% erzielt wird, danach jedoch eine jährliche Verschlechterung des FEV<sub>1</sub>% auftritt, ähnlich wie im Fall ohne Ivacaftor (d.h. es wird angenommen, dass Ivacaftor keine Langzeit-Wirksamkeit aufweist). In „Szenario 2“ verschlechtert sich das FEV<sub>1</sub>% nach der anfänglichen Verbesserung unter Ivacaftor halb so schnell wie mit der BSC alleine (d.h. Ivacaftor verliert teilweise seine Wirksamkeit), und „Szenario 3“ repräsentiert das Basisszenario, in dem das FEV<sub>1</sub>% unter Therapie mit Ivacaftor stabil bleibt.

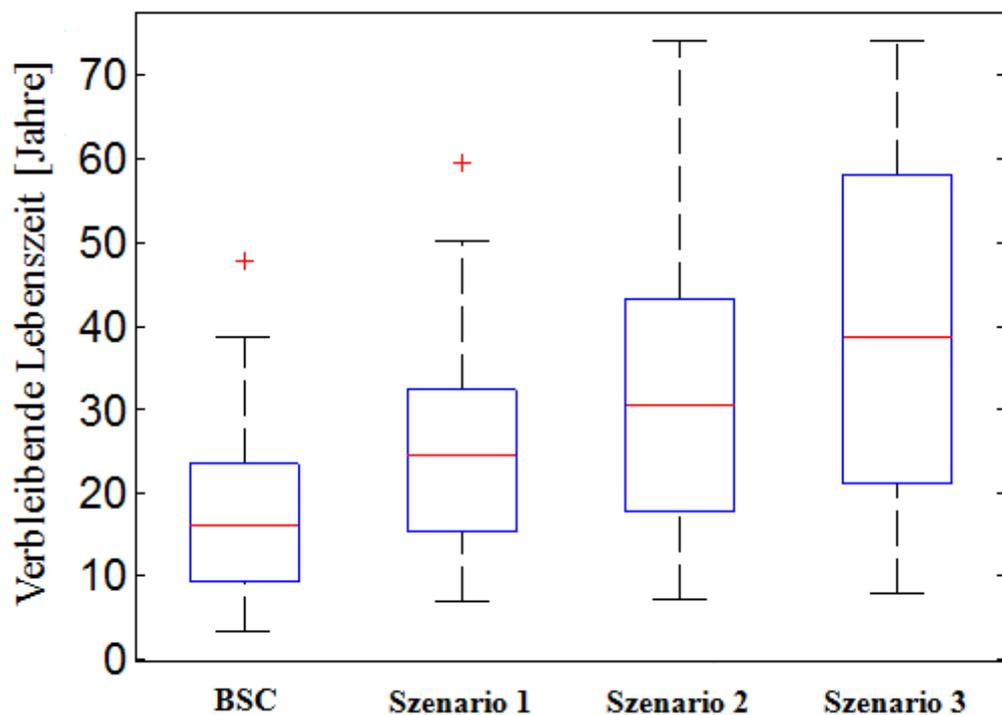


Abbildung 23: Schätzung der verbleibenden Lebenszeit in Jahren bei 206 G551D-positiven Patienten mit zystischer Fibrose als Funktion der Kovariaten-Progression. Blaue horizontale Linien: unteres und oberes Quartil, rote horizontale Linie: Median. Schwarze horizontale Linien: kleinste und größte Messwerte. Erläuterungen zu den Szenarien im Text.

Das Modell für das Basisszenario (Szenario 3, d. h. unter dauerhafter Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% unter Ivacaftor) zeigt, dass der Median (bzw. Mittelwert) der verbleibenden Lebenszeit ohne Ivacaftor 16,3 (17,4) Jahre beträgt. Unter Einbezug der Wirksamkeit von

Ivacaftor verbesserte sich der Median (Mittelwert) auf 38,7 (40,4) Jahre. Dies entspricht einer Differenz von 22,4 (22,9) Jahren (im Durchschnitt das 2,3-Fache). Für alle Patienten in diesem Szenario verdoppelten sich die Schätzer unter Behandlung mit Ivacaftor im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit *Best Supportive Care* im Basisszenario, unabhängig vom Ausmaß der Veränderung der verbleibenden Lebenszeit. In Szenario 2 wird angenommen, dass sich das FEV<sub>1</sub>% unter Ivacaftor halb so schnell verschlechtert wie ohne die Therapie mit Ivacaftor. Auch hier besteht ein klarer Überlebensvorteil zugunsten von Ivacaftor: 30,5 (32,7) Jahre vs. 16,3 (17,4) Jahre mit einer Differenz von 14,2 (15,3) Jahren (das 1,9-Fache). Für Szenario 1, bei dem von einer Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% unter Ivacaftor nur im ersten Behandlungsjahr ausgegangen wird, ergibt sich immer noch ein Überlebensvorteil: 24,7 (25,1) Jahre vs. 16,3 (17,4) Jahre mit einer Differenz von 8,4 (7,7) Jahren (das 1,4-Fache).

Neben dem von Liou et al. entwickelten Modell zur Mortalität bei CF ist das zurzeit aktuellste Modell dasjenige von Buzzetti et al. aus dem Jahr 2012 (53). Die vorliegenden Modellberechnungen basieren nicht auf den Gleichungen von Buzzetti et al., aber da die *Odds Ratios* in der Arbeit von Buzzetti et al. 1,0749 beträgt (siehe Tabelle 4-92), verglichen mit dem Wert von 1,04 bei Liou et al. (siehe dort Tabelle 3), würden die Schätzungen für das Patientenüberleben nach Buzzetti et al. höher ausfallen als die in Abbildung 23 dargestellten.

Tabelle 4-92: Multiple logistische Regression des 5-Jahres-Überlebens inklusive der vier signifikant mit dem 5-Jahres-Überleben assoziierten Parameter aus Buzzetti et al. (53)

	β-Koeffizient	p-Wert	Odds Ratio	Odds Ratio	
				Untere Grenze (95%)	Obere Grenze (95%)
Schnittpunkt	-1,2700	0,0121			
FEV1	0,0722	<0,0001	1,0749	1,0561	1,0939
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,7124	0,0281	2,0388	1,0796	3,8502
<i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex	-1,0997	0,0017	0,3330	0,1675	0,6621
Pulmonale Exazerbationen	-0,2473	0,0003	0,7809	0,6827	0,8932

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.7.*

Es wurden im Rahmen des Überlebensmodells keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 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.*

#### Studie VX08-770-105: Ergebnisse der Open-Label Erweiterungsstudie

Anhand der Ergebnisse der Open-Label Erweiterungsstudie VX08-770-105 lassen sich qualitative Aussagen zur potenziellen Langzeit-Wirksamkeit von Ivacaftor formulieren. Es zeigte sich, dass das in den Zulassungsstudien VX08-770-102 und -103 verminderte Risiko, eine pulmonale Exazerbation zu erleiden, auch in den nachfolgenden Wochen (jeweils bis Woche 96 und 72) der Erweiterungsphase bestand. Weiterhin fand eine dauerhafte Normalisierung des Körpergewichts und damit eine Verringerung eines Wachstumsdefizits statt sowie dauerhafte Verbesserungen der Lebensqualität. Zusammen mit der verbesserten Lungenfunktion sprechen diese Ergebnisse für die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor.

#### Modellsimulation der Mortalität

Zusammenfassend handelt es sich bei Ivacaftor um den ersten Vertreter einer neuen Medikamentenklasse, welche die Aktivität des CFTR-Proteins bei CF-Patienten mit der G551D-Mutation verbessert. Dadurch wirkt Ivacaftor direkt auf die Ursache dieser schweren, chronisch-degenerativen und tödlichen Erkrankung. Die gemessenen Verbesserungen der Lungenfunktion, der altersabhängigen z-Werte des Gewichts und der Exazerbationsraten unter der Behandlung mit Ivacaftor zeigen das Potenzial dieses Wirkstoffes, bedeutsame und langfristige Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität Betroffener zu ermöglichen. Das Ausmaß der Verbesserung des Überlebens mittels Ivacaftor müssten idealerweise klinische Studien noch direkt ermitteln, aber das beschriebene Modell erlaubt eine Prognose, wie sich die gemessenen und erwarteten Verbesserungen der Risikofaktoren für den Krankheitsverlauf auf das Überleben und den Gesundheitszustand auswirken können. Auf Grundlage des fest etablierten Zusammenhangs zwischen FEV<sub>1</sub>, Exazerbationen sowie der

altersabhängigen z-Werte des Gewichts und dem Krankheitsverlauf und damit der Mortalität, zusammen mit dem hier dargestellten Modell, lässt sich die Prognose formulieren, dass die Therapie mit Ivacaftor zu einer Verdopplung der Lebenserwartung betroffener Patienten führen kann. Dies entspricht einer zusätzlichen Lebenszeit von durchschnittlich 23,0 Jahren für deutsche Patienten mit CF und der G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen. Selbst unter der Annahme, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor deutlich weniger stark ausfällt, als es die Ergebnisse der Zulassungsstudien vermuten lassen, besteht in verschiedensten Szenarien noch ein klarer Überlebensvorteil (z. B. vom 7,8 Jahren unter der Annahme, dass Ivacaftor nach einem Jahr keine Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% mehr erwirkt).

#### 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.*

Bei den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um zwei randomisierte, kontrollierte Studien, eine bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren (Studie VX08-770-103), die zweite bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren (Studie VX08-770-102). Da sowohl die Patienten unter aktiver Therapie mit Ivacaftor als auch diejenigen, die Placebo erhielten, weiterhin ihre jeweilige *Best Supportive Care* einnahmen, bestand im Vergleich zwischen Ivacaftor und Placebo gleichzeitig auch ein direkter Vergleich zwischen Ivacaftor+*Best Supportive Care* gegenüber *Best Supportive Care* alleine.

In Anbetracht der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten als groß zu betrachten. Die Qualität beider Studien ist hoch, Sowohl das endpunktübergreifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotential ist niedrig, und die Ergebnissicherheit somit als hoch zu betrachten.

Als Endpunkte wurden patientenrelevante Ereignisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen, deren Validität als hoch einzustufen ist. Dazu gehörte die Inzidenz pulmonaler Exazerbationen (Ausgedrückt als exazerbationsfreies Intervall), speziell solcher Exerzabtionen, die zur Hospitalisierung führten bzw. die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten. Weitere patientenrelevante Parameter waren die Veränderung des Körpergewichts (als BMI bzw. alterabhängige z-Werte des Körpergewichts) sowie die Beurteilung der Lebensqualität. Darüber hinaus wurden Parameter untersucht (FEV<sub>1</sub>%, BMI bzw. altersabhängige z-Werte des Körpergewichts), die als Surrogate für die Mortalität in dieser Patientenpopulation etabliert sind (siehe Abschnitt 4.5.4). Die Evidenzstufe für die aus diesen beiden Studien abgeleiteten Aussagen ist insgesamt mit Evidenzgrad 1b einzustufen.

Der Effekt auf die Mortalität lässt sich anhand der beiden Studien nicht belegen. Werden die aus den Studien gewonnenen Daten zu FEV1%, Exazerbationen und altersabhängige z-Werte des Körpergewichts in einem etablierten prognostischen Modell verwendet, ergeben sich substantielle Verbesserungen der Mortalität. Die Einstufung der Ergebnisse solcher prognostischer Modelle in übliche Evidenzklassifikationen ist unseres Ermessens unklar.

#### **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. 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.*

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird als erheblich eingestuft. Da es sich bei Ivacaftor um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, erfolgt die Quantifizierung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.4.

#### 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 4-93: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6-11 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	erheblich
Patienten mit zystischer Fibrose im Alter 12 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen	erheblich

#### 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

Die beiden klinischen Phase-III-Studien VX08-770-102 und -103 wurden entworfen und durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit

zystischer Fibrose aufzuzeigen, die mindestens auf einem Allel die G551D-Mutation tragen. In Studie VX08-770-102 wurden Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren eingeschlossen, in Studie -103 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren. Die Placebo-kontrollierte Behandlungsphase bestand in der Einnahme von 150mg Ivacaftor oder Placebo zweimal täglich über einen Zeitraum von 24 Wochen, an die sich eine Erweiterungsphase bis Woche 48 mit demselben Dosierungsregime anschloss. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu allen untersuchten Endpunkten ist in Tabelle 4-62 aus Abschnitt 4.3.1.3.3 (Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien) aufgeführt.

#### Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor bei der Behandlung der zystischen Fibrose

Die Patientengruppe, für die eine Behandlung mit Ivacaftor ein bedeutsamer Zusatznutzen darstellt, besteht aus Patienten mit CF, die eine G551D-Mutation im CFTR-Gen tragen. Dabei handelt es sich um ca. 3% der an CF leidenden Patienten, und die Anzahl der relevanten GKV-Patienten in der Zielpopulation beträgt damit insgesamt etwa 154 Patienten.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Zielpopulation wird als erheblich quantifiziert, denn es besteht eine nachhaltige, gegenüber der *Best Supportive Care* bisher nicht erreichte, große Verbesserung patientenrelevanter therapeutischer Effekte durch die Behandlung mit Ivacaftor. Es besteht aus folgenden Gründen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen:

1. Das Risiko pulmonaler Exazerbationen, eines der schwerwiegendsten Symptome der CF, wird durch die Behandlung mit Ivacaftor signifikant reduziert.
2. Die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten aufgrund von Exazerbationen wird signifikant reduziert.
3. Die Häufigkeit und Dauer von Behandlungen mit intravenösen Antibiotika aufgrund Exazerbationen wird signifikant reduziert.
4. Gewicht, BMI und altersabhängige z-Werte des Gewichts werden signifikant verbessert. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen zeigt dies ein verbessertes Wachstum und eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen.
5. Die Lebensqualität, insbesondere in der Domäne „Atmungssystem“ wird signifikant verbessert.
6. Bei der Behandlung mit Ivacaftor bestehen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Im Gegenteil, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in der Ivacaftorgruppe gegenüber der Placebogruppe nahezu halbiert (Studie VX08-770-102).
7. Werden die aus den Studien gewonnen Daten zu FEV<sub>1</sub>%, Exazerbationen und altersabhängige z-Werte des Gewichts in einem etablierten prognostischen Modell verwendet, ergeben sich substantielle Verbesserungen der Mortalität (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3).

Der therapierelevante Nutzen für Patienten mit CF besteht in der Linderung der mit CF assoziierten Lungenerkrankung, der Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und der Verringerung der mit CF verbundenen Morbidität. Die Ergebnisse der Behandlung mit Ivacaftor decken somit die Punkte 1 bis 3 der für einen erheblichen Zusatznutzen geforderten Eigenschaften eines Medikaments ab. Der Nutzen der Behandlung mit Ivacaftor muss sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewähren und einen erheblichen, über die Wirkung dieser Vergleichstherapie hinaus gehenden Effekt vorweisen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie der Behandlung mit Ivacaftor ist die *Best Supportive Care*, d. h. die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der CF. Da sowohl die Patienten unter aktiver Therapie mit Ivacaftor als auch diejenigen, die Placebo erhielten, weiterhin ihre jeweilige *Best Supportive Care* einnahmen, bestand im Vergleich zwischen Ivacaftor und Placebo gleichzeitig auch ein direkter Vergleich zwischen Ivacaftor+*Best Supportive Care* gegenüber *Best Supportive Care* alleine.

#### Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich schwerwiegender CF-Symptome (pulmonale Exazerbationen)

Bei Patienten mit CF stellen pulmonale Exazerbationen diejenigen Symptome dar, die mit den schwerwiegenden Konsequenzen für die Patienten verbunden sind und als Hauptursache für die mit CF assoziierten Mortalität und Lungenschäden verantwortlich ist (21). Die durch pulmonale Exazerbationen verursachten Schäden am Lungengewebe sind für eine Vielzahl von Patienten nicht reversibel (47). Das Auftreten pulmonaler Exazerbationen erfordert häufig das Ergreifen aggressiver Maßnahmen, wie beispielsweise die Gabe intravenöser Antibiotika und/oder die Einweisung ins Krankenhaus. Rezidivierende pulmonale Exazerbationen sind mit einer erhöhten Mortalität gekoppelt (21). Die Verringerung der Frequenz pulmonaler Exazerbationen ist als Morbiditätsparameter direkt patientenrelevant. In der vorliegenden Studie VX08-770-102 (Patientenpopulation im Alter von  $\geq 12$  Jahren) wurde dieser Faktor in

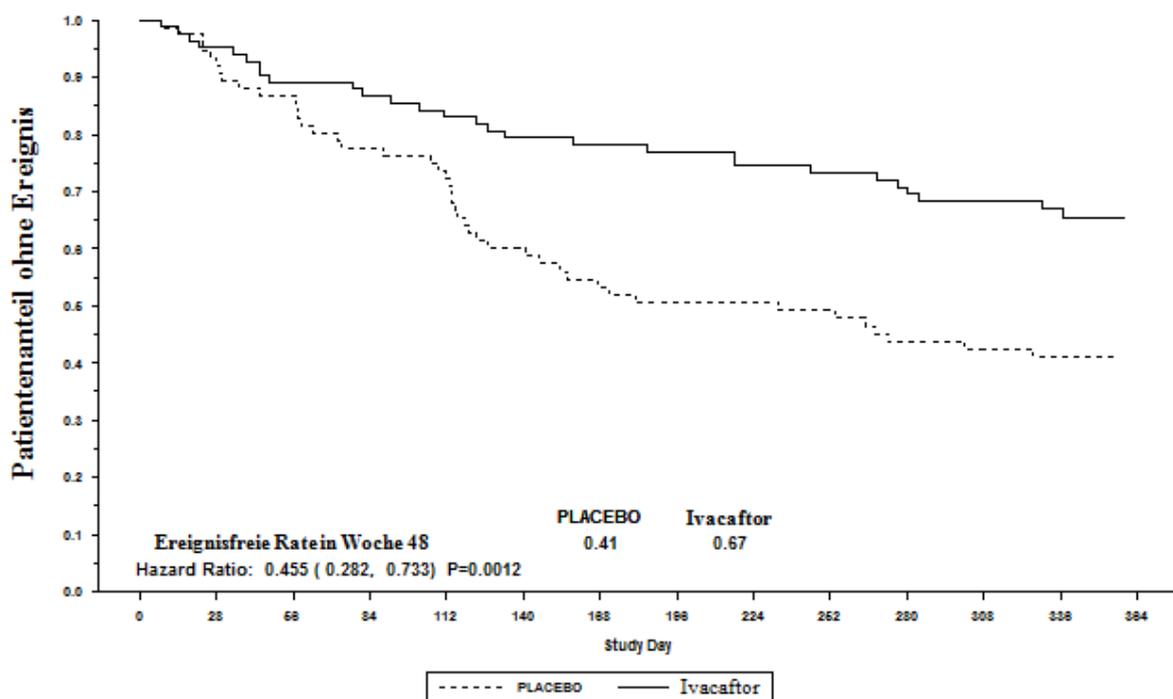


Abbildung 24: Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation in Studie VX08-770-102, zensiert nach Woche 48

Form der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation quantifiziert. Die Hazard Ratio für eine pulmonale Exazerbation betrug zwischen der Ivacaftor- und der Placebogruppe nach 24 Wochen 0,40 (entspricht einer 60%-igen Reduktion), d. h. in der Ivacaftorgruppe war es in diesem Zeitraum 1,67-mal weniger wahrscheinlich, dass eine pulmonale Exazerbation eintrat als in der Placebogruppe (siehe Abbildung 24). Dieser Risikoreduktion war signifikant ( $P < 0,01$ ) und spiegelt sich in einer ereignisfreien Rate von 78% in der Ivacaftorgruppe im Vergleich zu nur 51% in der Placebogruppe wieder.

Nach 48 Wochen bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied in den ereignisfreien Raten (67% vs. 41%) sowie bezüglich der *Hazard Ratio* (0,46;  $P = 0,0012$ ). Auch die mittlere Summe an Tagen mit pulmonalen Exazerbationen (36,7 Tage in der Placebogruppe vs. 13,5 Tage in der Ivacaftorgruppe;  $P = 0,0007$ ), die mittlere Dauer der Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen (4,15 Tage vs. 3,92 Tage;  $P = 0,0276$ ) und die Dauer unter Behandlung mit intravenösen Antibiotika (11,03 Tage vs. 6,86 Tage;  $P = 0,0183$ ) unterschied sich nach 48 Wochen zwischen den Behandlungsarmen in Studie VX08-770-102 grundsätzlich signifikant ( $P < 0,05$ ) zugunsten der Ivacaftorgruppe. In Abschnitt 4.3.1.3.1.1 wird die Veränderung der mit pulmonalen Exazerbationen assoziierten Parameter im Einzelnen dargelegt.

Daher besteht eine bisher nicht erreichte, ausgeprägte, signifikante und nachhaltige Verringerung der Rate schwerwiegender CF-Symptome in Form pulmonaler Exazerbationen insgesamt sowie derjenigen, die zu Hospitalisierungen führten und derjenigen, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden mussten. Diese trat zugunsten von Ivacaftor bei Kindern im Alter ab 12 Jahren und Erwachsenen auf. Zudem verringert Ivacaftor die Dauer von Hospitalisierungen und die Notwendigkeit der Gabe intravenöser Antibiotika und die damit bestehende Patientenbelastung.

In Studie VX08-770-103 traten bis Woche 24 bei zu wenigen Patienten pulmonale Exazerbationen auf, um einen sinnvollen Gruppenvergleich durchführen zu können.

#### Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich eines normalisierten Körpergewichts

Die hier vorgenommenen, umfangreichen Analysen des Körpergewichts betreffen sowohl das absolute Gewicht, den BMI sowie die alters- und geschlechtsabhängigen z-Werte des Gewichts und des BMI. Die Normierung anhand der z-Werte war für Patienten bis 20 Jahren möglich und erlaubt einen Vergleich des Wachstums der untersuchten Patientenpopulationen mit der Gesamtpopulation (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.7). In beiden Zulassungsstudien zeigte sich im Vergleich zwischen der Behandlung mit Ivacaftor und *Best Supportive Care* ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied: Die Gewichtszunahme war bei den Patienten unter Ivacaftor nach 24 Wochen deutlich höher als unter *Best Supportive Care* (2,8 kg bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie 1,9 kg bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren;  $P < 0,001$  jeweils). Dieser dauerhafte Unterschied war auch in Woche 48 zu verzeichnen (2,7 kg bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen sowie 2,8 kg bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren;  $P < 0,001$  jeweils). Dabei waren die z-Werte des BMI unter den Patienten in den Ivacaftorgruppen ab Woche 24 normalisiert, während die z-Werte des BMI

unter den lediglich mit *Best Supportive Care* behandelten Patienten in den meisten Fällen negativ waren und im Studienverlauf sogar abfielen. Damit lagen die betroffenen Kinder aus den Placebogruppen deutlich unter der Norm für Alter und Geschlecht, welches auf eine manifeste Entwicklungsstörung hindeutet. Grundsätzlich verfügten die Patienten in den Ivacaftorgruppen demnach über eine zu einer Normalisierung des Körperwachstums führende dauerhafte, signifikant verbesserte Gewichtszunahme gegenüber den Gruppen mit *Best Supportive Care*, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargelegt.

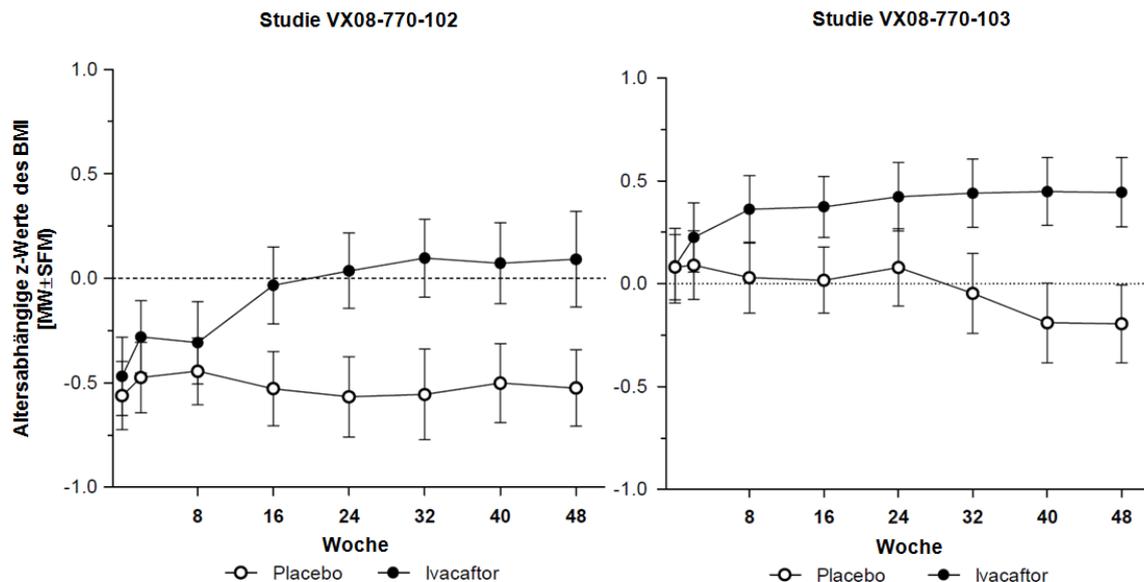


Abbildung 25: Altersabhängige z-Werte des BMI zwischen Studienbeginn und Woche 48 in den Studien VX08-770-102 und -103; MW: Mittelwert; SFM: Standardfehler des Mittelwerts

Unter der Verwendung des FEV<sub>1</sub>% als allgemein anerkannten und von der EMA geforderten Surrogatparameter sowie des Körpergewichts als supportive Parameter für die Mortalität der an CF leidenden Patienten, lassen sich die Schlussfolgerungen für die Lungenfunktion und das Körpergewicht zugunsten von Ivacaftor auf Überlegungen zur Auswirkung auf die Patientenmortalität anwenden (26). Gestützt durch das dargestellte statistische Überlebensmodell, ist unter der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* ein Überlebensvorteil möglich, der zu einer Verdopplung der Lebenserwartung führen kann.

#### Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der Lebensqualität und respiratorischer Symptome

Als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den beschriebenen Studien der Fragebogen CFQ-R herangezogen, den die Patienten selbst oder mit Unterstützung durch den Prüfarzt, die Eltern oder Betreuer ausfüllten. Eine besonders große Rolle kam dabei der Domäne „Atmungssystem“ zu, da die subjektive Wahrnehmung des Ausmaßes der Lungenerkrankung die größte Relevanz für Patienten mit CF hat. Eine Differenz von mindestens 4 Punkten zwischen den mit Ivacaftor und mit der *Best Supportive*

*Care* behandelten Patienten wurde zuvor unabhängig als minimale klinisch signifikante Differenz (*minimal clinically important difference*, MCID) ermittelt. Diese wurde sowohl nach 24 Wochen als auch nach 48 Wochen in beiden Studien erreicht (siehe Abbildung 26).

Der Behandlungsunterschied betrug unter den Patienten im Alter von 12 Jahren oder mehr sogar über 8 Punkte und war in beiden Studienphasen und damit dauerhaft signifikant ( $P < 0,0001$ ). Während die Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren die MCID zwar erreichten und sogar mit 6,1 Punkten nach 24 Wochen und 5,1 Punkten nach 48 Wochen übertrafen, waren diese Behandlungsunterschiede statistisch nicht signifikant. Möglicherweise liegt die Begründung dafür in der mit 79,2 Punkten relativ hohen Anfangspunktzahl unter diesen Patienten.

Auch in weiteren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (darunter körperliche Befinden, Vitalität, Soziales, Nahrungsaufnahme und Gesundheitszustand) erzielte die Behandlung mit Ivacaftor bei diesen Patienten signifikante Verbesserungen im Vergleich zur *Best Supportive Care*. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 beschrieben.

In Abtracht der dargelegten Ergebnisse besteht eine bisher nicht erreichte, ausgeprägte und signifikante Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere eine nachhaltige Verbesserung im Bereich „Atmungssystem“, unter der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber *Best Supportive Care* bei Kindern im Alter ab 12 Jahren und Erwachsenen.

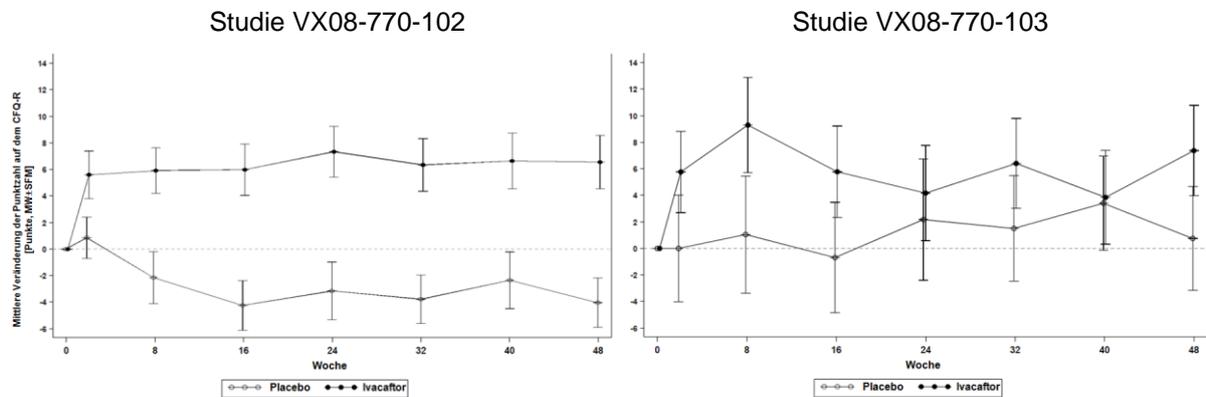


Abbildung 26: Mittlere Veränderung der Punktzahl im CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“) in den Studien VX08-770-102 und -103

#### Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich der verbesserten Lungenfunktion

In den Studien, welche die Grundlage für dieses Nutzendossier bilden, wurde das FEV<sub>1</sub>% als primärer Endpunkt zur Bestimmung der Lungenfunktion gewählt. Dieser Parameter fungiert als einer der Indikatoren für das Ausmaß der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und auch als Surrogatparameter für die Mortalität. Dies entspricht dem allgemeinen Konsens der Fachkreise sowie den Forderungen der EMA (siehe Abschnitt 4.5.4). Die Behandlung mit Ivacaftor führte bereits nach 15 Tagen zu einer Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% gegenüber dem Ausgangswert, während die *Best Supportive Care* bei den meisten Messungen sogar mit einer Verschlechterung des FEV<sub>1</sub>% einherging (siehe Tabelle 4-47 sowie Abbildung 27). Entsprechend resultierte der Vergleich der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber der Behandlung mit der *Best Supportive Care* nach 24 Wochen in einem Behandlungsunterschied zwischen 10,6% und 12,5%. Dieser war statistisch signifikant (P<0,0001). Der Effekt persistierte über die Behandlungsphase hinaus bis zum Ende der Erweiterungsphase, lag zwischen 10,0% und 10,5% und war ebenfalls statistisch signifikant (P=0,0006). Eine detaillierte Beschreibung des Endpunktes „Absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% relativ zum Ausgangswert im Studienverlauf“ befindet sich Abschnitt 4.3.1.3.1.10.

Da es sich bei Ivacaftor um die erste verfügbare Therapieoption handelt, die an der Fehlfunktion des CFTR-Proteins ansetzt und sich damit bedeutsam von der *Best Supportive Care* unterscheidet, handelt es sich bei dem dargestellten Behandlungsunterschied bezüglich der Lungenfunktion um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung. Diese ist ausgeprägt, signifikant, klinisch relevant und nachhaltig.

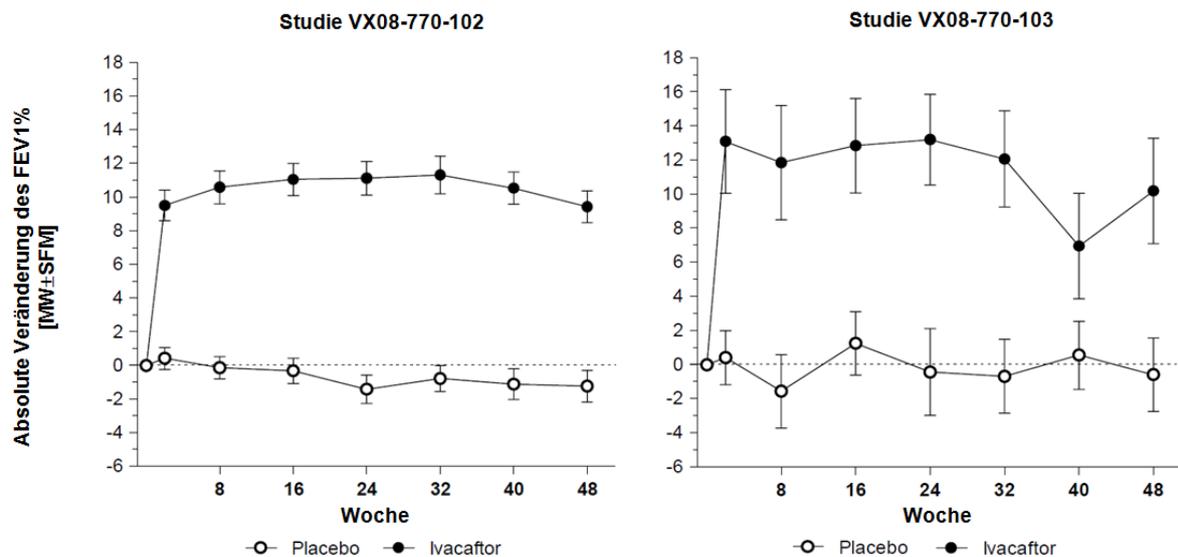


Abbildung 27: Absolute Veränderung des FEV1% zwischen Studienbeginn und Woche 48 in den Studien VX08-770-102 und -103; MW: Mittelwert; SFM: Standardfehler de Mittelwerts

Eine direkte Beurteilung des therapeutischen Effekts von Ivacaftor auf die mit CF assoziierte Mortalität ist nicht möglich, da sich langjährige prospektive Studien zur Patientensterblichkeit aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie insbesondere der G551D-Mutation praktisch nicht realisieren lassen. Als Surrogatparameter dienen die oben beschriebene Lungenfunktion sowie das Körpergewicht der Patienten (siehe Abschnitt 4.5.4).

#### Nachweis der Wirkung von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Kanalproteins über die Konzentration von Chloridionen im Schweiß

Aufgrund der Tatsache, dass ein funktionsgestörter CFTR-Kanal in den Zellen der Schweißkanäle zu einem unzureichenden Transport von Chloridionen aus dem Extrazellulärbereich in die Zelle führt, weisen Patienten mit CF eine erhöhte Konzentration von Chloridionen im Schweiß auf als Gesunde. Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen.

Im Rahmen der beschriebenen Studien führte die Behandlung mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß. Eine ausführliche Beschreibung der Ergebnisse für diesen Parameter ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.11 zu finden. Der Behandlungsunterschied zwischen der Ivacaftor- und der Placebogruppe betrug in Studie VX08-770-102 an den Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren nach 24 Wochen -47,93mmol/l zugunsten von Ivacaftor, nach 48 Wochen weiterhin -48,07mmol/l. Auch für die Kinder zwischen 6 und 11 Jahren in Studie VX08-770-103 bestand eine Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß zugunsten der Ivacaftorgruppe: im Mittel um -54,32mmol/l nach 24 Wochen sowie um -53,47mmol/l nach 48 Wochen. In allen Fällen handelte es sich zwischen den Behandlungsarmen um signifikante Behandlungsunterschiede ( $P < 0,0001$ ). Diese traten nach 15 Tagen ein, und lagen dauerhaft bis zum Ende der Behandlungsphase (Woche 24) sowie dem Ende der Erweiterungsphase (Woche 48) vor (siehe Abbildung 28).

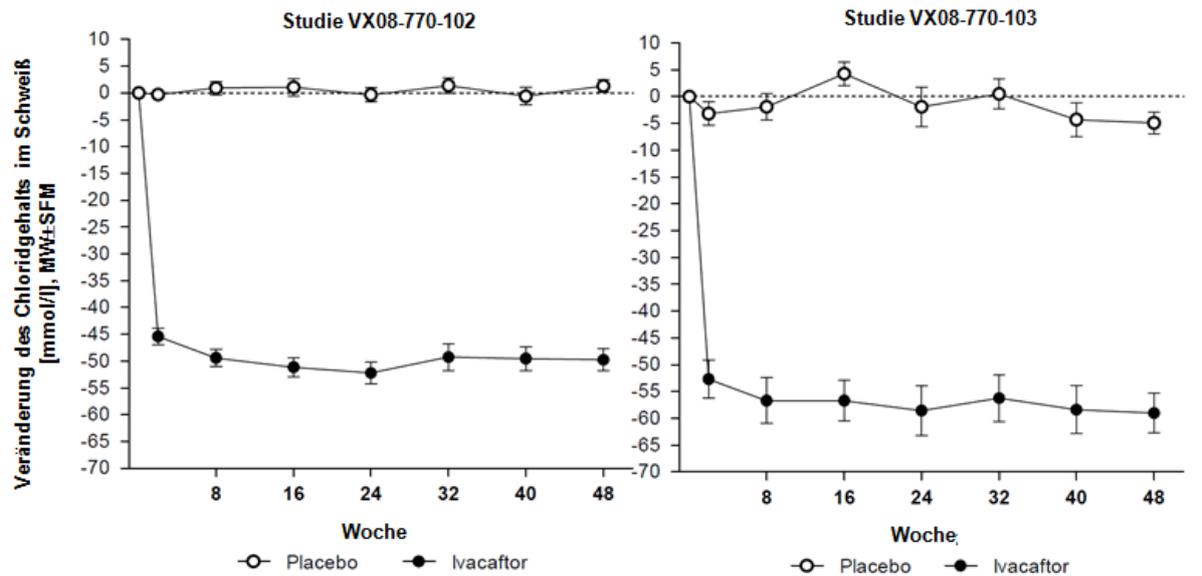


Abbildung 28: Veränderung des Chloridgehalts im Schweiß relativ zum Ausgangswert in den Studien VX08-770-102 und -103

Ivacaftor ist die erste pharmakologische Therapieoption, die eine Modulation der Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins ermöglicht. Daher handelt es sich bei der beobachteten Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß um eine bisher nicht erreichte Verbesserung der CFTR-Kanäle. Diese war ausgeprägt, signifikant und nachhaltig.

#### Ausmaß des Zusatznutzens bezüglich unerwünschter Ereignisse

In der Summe waren die mit CF assoziierte Lungenerkrankung mit insgesamt 8,5%, Kopfschmerzen mit insgesamt 5,6% und die Erhöhung der Alanin-Aminotransferase mit insgesamt 5,2% die häufigsten mit der Studienmedikation assoziierten oder möglicherweise assoziierten unerwünschten Ereignisse, während alle anderen weniger als 5% der Patienten betrafen.

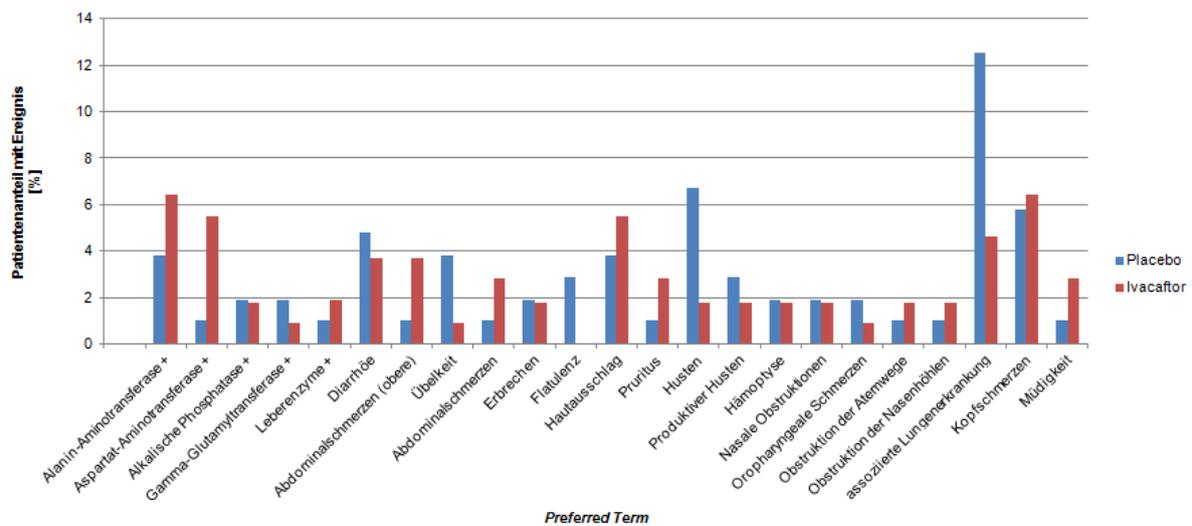


Abbildung 29: Inzidenz assoziierter unerwünschter Ereignisse aus den Studien VX08-770-102 und -103

Diese unerwünschten Ereignisse sind leicht erkennbar und können ohne Abbruch der Behandlung gut beherrscht werden. Eine sinnvolle Maßnahme ist beispielsweise die Messung der Transaminasen vor Behandlungsbeginn, etwa alle 3 Monate innerhalb des ersten Behandlungsjahres sowie nachfolgend jährlich (17).

Ein außerordentlicher Vorzug der Behandlung mit Ivacaftor zeigte sich bei der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse: Unter den Patienten ab 12 Jahren traten diese während der Therapie mit Ivacaftor innerhalb der 48 Behandlungswochen bei lediglich 20 Patienten (24,1%) auf. Im Vergleich dazu erlitten 33 Patienten (42,3%) in der Placebogruppe mindestens ein SUE. Die häufigsten dieser SUEs waren neben erblichen oder angeborenen Erkrankungen die CF-assoziierte Lungenerkrankung bei 9,6% vs. 21,8% der Patienten sowie Hämoptyse bei 1,2% vs. 3,8% (jeweils Ivacaftor vs. Placebo). Diese Ergebnisse scheinen eben gerade damit zusammenzuhängen, dass Ivacaftor den Schweregrad der mit CF assoziierten Lungenerkrankung mildert, denn die mit der Lungenerkrankung gekoppelten Endpunkte (FEV<sub>1</sub>%, pulmonale Exazerbationen, Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R) erfuhren mittels Ivacaftor eine signifikante Verbesserung. Insgesamt ist die Behandlung mit Ivacaftor gut verträglich..

#### Der Zusatznutzen von Ivacaftor nach Subgruppen

Die Patientengruppe im Alter von  $\geq 12$  Jahren wurde in die Subgruppen Altersgruppe zu Studienbeginn ( $< 18$  und  $\geq 18$  Jahre), Geschlecht (männlich und weiblich), FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn ( $< 70\%$  und  $\geq 70\%$ ) und geografische Region (Nordamerika, Australien und Europa) stratifiziert und die Wirksamkeit von Ivacaftor im Vergleich zur *Best Supportive Care* bezüglich der Lungenfunktion, des Auftretens pulmonaler Exazerbation, des Gewichts und der gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand respiratorischer Symptome (CFQ-R) analysiert. Eine vollständige zusammenfassende Darstellung der Subgruppenanalysen dieser

Patientenpopulation befindet sich in Tabelle 4-60 und eine beispielhafte Gegenüberstellung der Subgruppenanalysen anhand der Lungenfunktion in Abbildung 30a.

In dieser Patientenpopulation zeigte sich eine größere Verbesserung bezüglich der dargestellten Endpunkte bei Patienten <18 Jahre im Vergleich zu Patienten  $\geq 18$  Jahre. Wie sich bei der Auswertung der CFQ-R-Ergebnisse herausstellte, profitierten Patienten mit einem schlechteren Ausgangswert für die Lungenfunktion ( $<70\%$  FEV<sub>1</sub>) stärker von der Behandlung mit Ivacaftor als Patienten, die zu Studienbeginn über eine bessere Lungenfunktion verfügten (FEV<sub>1</sub>  $\geq 70\%$ ). In allen Subgruppen wurde der Behandlungseffekt zugunsten von Ivacaftor bestätigt.

Die Patientengruppe im Alter zwischen 6 und 11 Jahren wurde in die Subgruppen Geschlecht (männlich und weiblich), FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn ( $<70\%$ ,  $70-90\%$ ,  $>90\%$ ,  $\leq 90\%$ ) und geografische Region (Nordamerika, Australien und Europa) differenziert und die Wirksamkeit von Ivacaftor im Vergleich zur *Best Supportive Care* bezüglich der Lungenfunktion, des Gewichts und der gesundheitsbezogener Lebensqualität (CFQ-R, Domäne „Atmungssystem“) analysiert. Eine vollständige zusammenfassende Darstellung der Subgruppenanalysen dieser Patientenpopulation befindet sich in Tabelle 4-61 und eine beispielhafte Gegenüberstellung der Subgruppenanalysen anhand der Lungenfunktion in Abbildung 30a.

Die Verbesserung der Lungenfunktion in Form des FEV<sub>1</sub>% bis Woche 24 unter der Behandlung mit Ivacaftor war für Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> $\leq 90\%$  größer als für Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> $>90\%$ . Es wurden zwar auch Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Behandlungseffekts anhand weiterer Endpunkte über einige Subgruppen hinweg festgestellt, die Relevanz und klinische Bedeutung dieser Unterschiede sind aufgrund der geringen Patientenzahlen jedoch unklar. Ein Behandlungseffekt bestand jedoch grundsätzlich zugunsten von Ivacaftor.

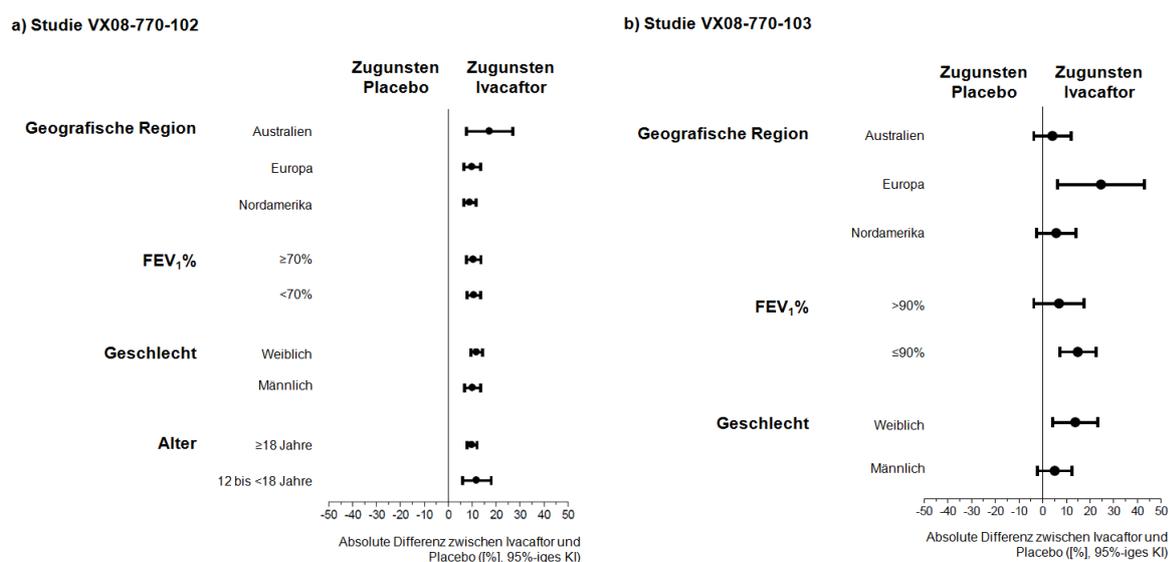


Abbildung 30: Subgruppenanalysen der Wirksamkeit von Ivacaftor bezüglich des FEV<sub>1</sub>% aus den Studien VX08-770-102 und -103

### Der Zusatznutzen von Ivacaftor im Hinblick auf einen modellierten Überlebensvorteil

Das in Abschnitt 4.3.2.3.3 beschriebene Modell zum Überlebensvorteil deutscher Patienten mit CF unter Ivacaftor basiert auf den validierten Annahmen und Gleichungen von Liou et al. aus dem Jahr 2001 (51) und beschreibt, welche Auswirkungen die Therapie mit Ivacaftor auf die verbleibende Lebenszeit der Betroffenen haben könnte.

Unter der Verwendung dieses proportionalen Hazard-Modells lassen sich die Parameter einstellen, welche den Verlauf der CF bestimmen, darunter die Lungenfunktion (in Form des FEV<sub>1</sub>%), das Körpergewicht (in Form des altersabhängigen z-Werts sowie die Rate pulmonaler Exazerbationen. Auf Grundlage dieser Parameter kann das Überleben von CF-Patienten Jahr für Jahr iterativ berechnet werden.

Ein deutlicher Überlebensvorteil ergibt sich unter der Annahme verschiedenster Szenarien:

Szenario 1: Die Behandlung mit Ivacaftor bewirkt eine angenommene Verbesserung des FEV<sub>1</sub>% von 10% im ersten Behandlungsjahr. Danach verschlechtert sich das FEV<sub>1</sub>% wie unter *Best Supportive Care* .

Szenario 2: Unter Ivacaftor verschlechtert sich das FEV<sub>1</sub>% nur noch halb so schnell wie unter alleiniger Gabe der Best Supportive Care.

Szenario 3: Die Therapie mit Ivacaftor bewirkt eine stabile und dauerhafte Verbesserung des FEV<sub>1</sub>%.

Der modellierte Überlebensvorteil für diese drei Szenarien ist in Abbildung 31 grafisch dargestellt.

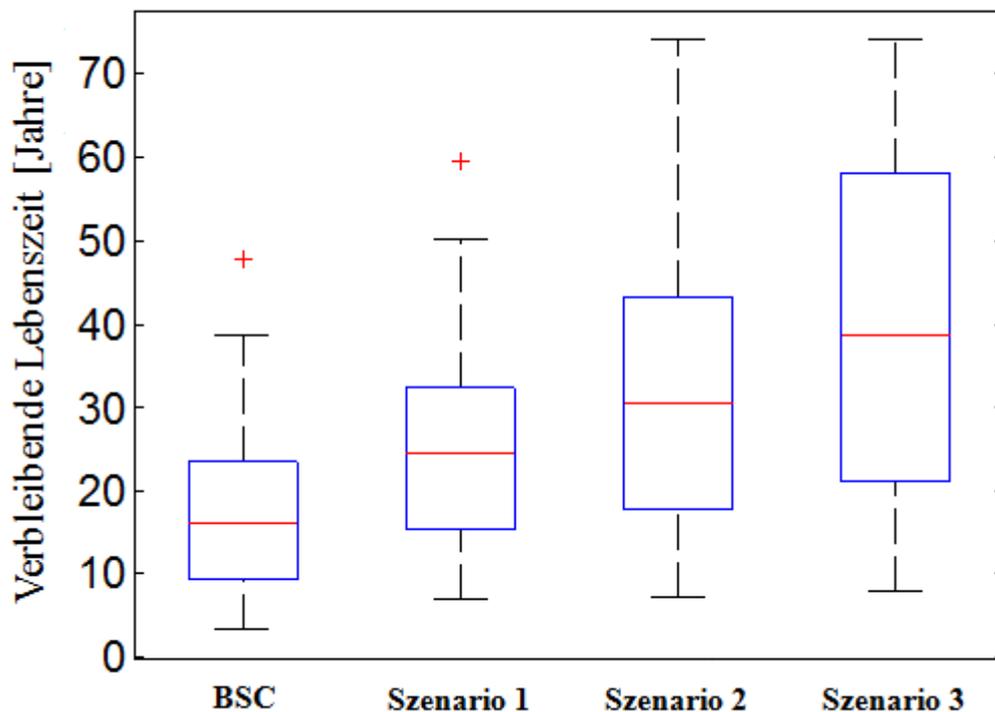


Abbildung 31: Schätzung der verbleibenden Lebenszeit in Jahren von G551D-positiven Patienten mit zystischer Fibrose als Funktion der Kovariaten-Progression. Blaue horizontale Linien: unteres und oberes Quartil, rote horizontale Linie: Median. Schwarze horizontale Linien: maximaler und minimaler Wert.

#### Zusammenfassung des Zusatznutzens von Ivacaftor bei der Behandlung der zystischen Fibrose

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine Krankheit mit gefährlichen, chronisch degenerativen Komplikationen und einer hohen Mortalität im jungen Alter. Der Fokus verfügbarer Therapien bei CF liegt in der Kontrolle der Konsequenzen aus einer verringerten CFTR-Funktion. Zwar ist es aufgrund der allmählich besseren Verfügbarkeit von Therapien der mit CF assoziierten Lungenerkrankung gelungen, das Patientenüberleben zu verlängern, dies geht allerdings mit einer hohen Belastung der Patienten einher. Vergleichsweise wenige der international empfohlenen pharmakologischen Therapieoptionen verfügen über eine Zulassung für CF, und keine davon wirkt auf den molekularen Defekt des CFTR-Proteins, welcher der Pathophysiologie der Erkrankung zugrunde liegt.

Im Gegensatz dazu setzt die Behandlung mit Ivacaftor bei dieser Fehlfunktion an und führt zu einer breiten Palette von erheblichen Vorteilen für Patienten mit der G551D-Gatingmutation im CFTR-Gen. Die Phase-III-Studien VX08-770-102 und -103 zeigen die systemischen Wirkungen von Ivacaftor auf, darunter substanzielle und dauerhafte Verbesserungen

pulmonaler und extrapulmonaler Parameter und eine korrespondierende beträchtliche Verbesserung der CFTR-Funktion. Das Sicherheitsprofil der Behandlung mit Ivacaftor wurde anhand von unerwünschten Ereignissen charakterisiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse war leicht bis moderat, ohne zum Abbruch der Therapie zu führen. Es wurden keine Toxizitäten identifiziert, welche die Behandlung hätten einschränken können.

**Fazit:**

- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen im Vergleich zur alleinigen *Best Supportive Care*.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen, die zur Einweisung ins Krankenhaus führen, im Vergleich zur alleinigen *Best Supportive Care*.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Reduktionen der Rate und der Dauer pulmonaler Exazerbationen, die mit intravenösen Antibiotika behandelt werden müssen, im Vergleich zur alleinigen *Best Supportive Care*.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und älter zu statistisch signifikanten Verbesserungen bezüglich des altersentsprechenden Gewichts gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* und zeigt somit bei Kindern und Jugendlichen eine Verbesserung der CF-assoziierten typischen Entwicklungsstörungen.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R-Fragebogen gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care*.
- Die Behandlung mit Ivacaftor führt bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren zu qualitativen Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R-Fragebogen gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care*.
- Bei Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie von 12 Jahren und älter führt die Therapie mit Ivacaftor zu substanziellen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Vergleich zur alleinigen *Best Supportive Care*. FEV<sub>1</sub>% ist ein etablierter prognostischer Faktor für die Mortalität bei CF.
- Es ist aufgrund der signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion und der Gewichtszunahme von einer Verbesserung der Morbiditätsrisiken unter der Therapie mit Ivacaftor im Vergleich mit *Best Supportive Care* auszugehen. Dies sollte auch die Mortalität positiv beeinflussen. Diese substanziellen, in der 24. Behandlungswoche ermittelten Verbesserungen patientenrelevanter Parameter, wurden bis Woche 48 aufrecht

erhalten, welches einen dauerhaften und nachhaltigen Effekt der Behandlung mit Ivacaftor belegt.

- Eine Open-label Erweiterungsstudie zeigt, dass die erheblichen Verbesserungen patientenrelevanter Endpunkte für die Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mindestens bis 96 zu Wochen und für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mindestens bis zu 72 Wochen anhalten.
- Die niedrige Inzidenz unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Ivacaftor zeigt die Verträglichkeit der Therapie mit Ivacaftor im Dosierungsregime von zweimal täglich 150mg im Zeitraum von 24 und 48 Wochen. Zudem bewirkt die Therapie mit Ivacaftor einen deutlich geringere Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die mit der Erkrankung assoziiert sind, wie CF-assoziierte Lungenerkrankungen und Hämoptysen.
- Der Behandlungseffekt für alle Endpunkte wurde in den Subgruppenanalysen bestätigt. Es besteht kein Hinweis darauf, dass Ivacaftor bei bestimmten Patientengruppen nicht wirksam sein könnte.
- Das beschriebene statistische Überlebensmodell stützt die Erwartung auf eine Verbesserung der Mortalität und postuliert eine Verdopplung der erwarteten Lebenszeit für CF-Patienten unter Therapie mit Ivacaftor im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit *Best Supportive Care*.

Aus diesen Gründen wird der Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen *Best Supportive Care* im Rahmen dieses Nutzendossiers insgesamt als erheblich quantifiziert. Dieses höchste Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht zuletzt aufgrund der Tatsache angebracht, dass es sich bei Ivacaftor um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt, .

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-94: Matrix zur Beurteilung des Gesamtausmaßes des Zusatznutzens der Behandlung mit Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care*

Patientenrelevanter Parameter	Ausmaß des Zusatznutzens		Gesamt
	An CF leidende Patienten mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von...		
	6 bis 11 Jahren	12 Jahren oder älter	
Ernährungszustand (Körpergewicht)	Erheblich	Erheblich	Erheblich
Pulmonale Exazerbationen	Nicht quantifizierbar	Erheblich	Erheblich
Lebensqualität bezüglich (CFQ-R, Domäne „Atmungssystem“)	Nicht quantifizierbar	Erheblich	Erheblich
Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> %, Surrogat)	Erheblich	Erheblich	Erheblich
Mortalität (nach Modell geschätzt)	Erheblich	Erheblich	Erheblich
Gesamtausmaß des Zusatznutzens	Erheblich	Erheblich	Erheblich

CF: zystische Fibrose; CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; FEV<sub>1</sub>: forciertes Einsekundenvolumen; CFQ-R: *cystic fibrosis questionnaire - revised*

Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CF mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren	erheblich
Patienten mit CF mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 12 Jahren oder älter	erheblich

## 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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.*

Die zweite Interimsanalyse der nichtrandomisierten vergleichenden Studie VX08-770-105 wurde vorgelegt, da es sich bei dieser um eine Open-Label Erweiterungsstudie der vorgelegten RCTs VX08-770-102 und -103 handelt. In dieser wurde die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Ivacaftor bis zu Woche 96 qualitativ untersucht. Alle Patienten wurden in dieser Open-Label Erweiterungsphase aktiv mit Ivacaftor behandelt, also auch diejenigen, die zuvor Placebo erhalten hatten.

Zudem wurde eine Modellsimulation des Überlebensvorteils zu Ivacaftor vorgelegt, da diese eine statistische Aussage zur Entwicklung der Mortalität unter der Behandlung mit Ivacaftor treffen kann. Aufgrund der Seltenheit der G551D-Mutation in der deutschen Bevölkerung ist die Erhebung von Mortalitätsdaten in prospektiven klinischen Studien nicht praktikabel.

#### 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.*

Aufgrund der Seltenheit der G551D-Mutation in der deutschen Bevölkerung ist die Erhebung von Mortalitätsdaten in prospektiven klinischen Studien nicht praktikabel.

#### 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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

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 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) 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:

- 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 (FEV<sub>1</sub>) als Prädiktor für Mortalität bei Zystischer Fibrose (CF)**

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierten Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen der eingesetzten Therapie und der Patientensterblichkeit herstellen (54). Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen.

---

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

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

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 4 der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (UK), Minneapolis (USA), Toronto (Canada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren (55) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 32). 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 homogener Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit Ivacaftor obligatorisch, da die Wirksamkeit nur bei Patienten mit der G551D-Mutation belegt ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 5%/Jahr in dieser Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre der Einschluss all dieser Patienten (typischerweise lassen sich aber nur etwa 6% aller Patienten eines Zentrums in eine Studie einschließen (56)) und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich. Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

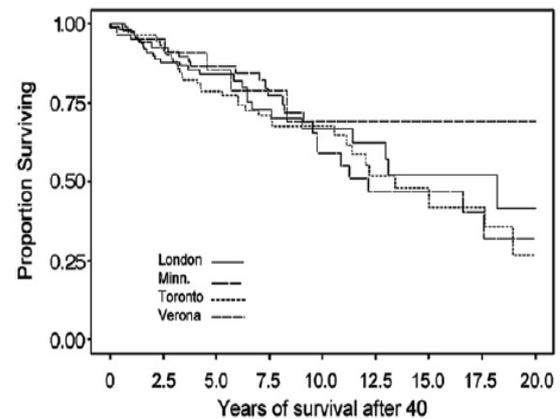


Abbildung 32: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (engl. *forced expiratory volume in 1 second*,  $FEV_1$ ) als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert. Dieser Parameter wurde folgerichtig in die Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (57). Ebenso wird das  $FEV_1$  in internationalen *health technology assessment* (HTA)-Berichten gemäß einer Untersuchung validierter Surrogatendpunkte durch das *Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information* (DIMDI) als häufigster Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen (58). Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten wird das  $FEV_1$  im Allgemeinen mithilfe der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte normalisiert und als prozentualer Anteil desselben formuliert ( $FEV_1\%$ ).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde das FEV<sub>1</sub>% 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 (55). Abbildung 33 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom FEV<sub>1</sub>%. Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen FEV<sub>1</sub>% und der Mortalität ( $\beta=-0,061$ ,  $p<0,001$ ). Bei einem FEV<sub>1</sub>% <30% des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (59). Die Eignung des FEV<sub>1</sub>% als Prädiktor wurde sowohl von Davis et al. (1997) als auch von Hayllar et al. (1997) im Rahmen unterschiedlicher prädiktiver Modelle verifiziert (54, 60).

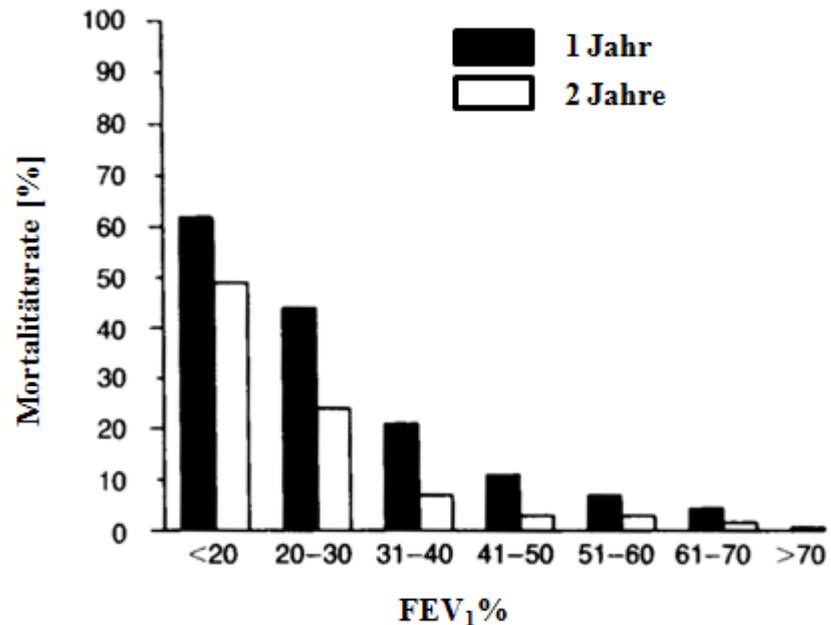


Abbildung 33: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom FEV<sub>1</sub>%

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV<sub>1</sub>% 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 FEV<sub>1</sub>% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (61).

Das von Kerem et al. im Jahr 1992 aufgestellte Modell wurde fast 10 Jahre später einer erneuten Prüfung unterzogen, korrigiert und in ein erweitertes Modell umgewandelt und dieses validiert. In diesem wurden anhand der Datensätze von 11.630 Patienten zwar 7 weitere 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 FEV<sub>1</sub>% verblieb jedoch weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (51). Auch Schluchter et al. (2002) zeigten, dass sich das Überleben von CF-Patienten anhand des FEV<sub>1</sub>% vorhersagen lässt und verwendeten dazu ein logarithmisches Modell mit Zufallseffekten (62). Die Eignung des FEV<sub>1</sub>% als Modellparameter für die Überlebensrate bei CF wurde kürzlich erneut von Buzetti et al. (2012) in der italienischen CF-Population bestätigt: In einer retrospektiven Studie an 945 Patienten wurde das FEV<sub>1</sub>% (neben

Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* und pulmonären Exazerbationen) als hochsignifikanter Prädiktor der 5-Jahres Überlebensrate identifiziert (53).

Tabelle 4-96: Modelle mit FEV<sub>1</sub>% als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Studie	Modelltyp	FEV <sub>1</sub> %-Parameter	Korrelationsstärke
Kerem et al. 1992	Multivariate Cox-Regression	RR = 2,0	p<0,001
Davis et al. 1997	Lineare Regression	$\beta = -0.21$	p<0,001
Hayllar et al. 1997	Multivariate Cox-Regression	RR = 0.943	p<0,001
Liou et al. 2001	Logistische Regression	$\beta = 0.038$ , OR=1,04	p>0,54*
Schluchter et al. 2002	Log-Normalmodell	$\beta = 0.53$	p<0,0001
Buzetti et al. 2012	Logistische Regression	OR = 1,08	p<0,0001

RR = relative risk, OR = odds ratio,  $\beta$  = Korrelationskoeffizient

\*Hosmer-Lemeshow p-Wert (ein p-Wert >0,05 zeigt, dass Modellergebnisse und das beobachtete Überleben übereinstimmen und das Modell somit extern validiert ist (Hosmer, 1989))

Tabelle 4-96 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Modelle, mithilfe derer FEV<sub>1</sub>% als Prädiktor für das Überleben oder die Mortalität bei CF identifiziert wurde. Diese zeigten eine signifikante Korrelation von FEV<sub>1</sub>% mit der Patientensterblichkeit auf und bekräftigen die Verwendung des FEV<sub>1</sub>% als Surrogatparameter für die Mortalität bei CF, entweder alleine oder zusammen mit anderen assoziierten Parametern. Auf Grundlage dieser Modelle wurde in zahlreichen retrospektiven und prospektiven interventionellen Studien das FEV<sub>1</sub>% als Prädiktor für die Bestimmung des Schweregrades der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und Mortalität sowie zur Untersuchung der Wirksamkeit symptomatischer Therapien der CF verwendet (24, 43-45, 61, 63-68). Allein das Modell von Liou et al. (2001) wird in über 40 Publikationen zur Untersuchung von Risikofaktoren für den Tod von CF-Patienten zitiert. FEV<sub>1</sub>% ist als Surrogat für das Überleben von CF-Patienten und zudem als ein vom Stadium der Lungenerkrankung unabhängiger Prädiktor für die Aggressivität und den Verlauf der CF akzeptiert (69).

Die allgemeine Akzeptanz des FEV<sub>1</sub>% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der *European Medicines Agency* (EMA) wieder. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV<sub>1</sub>% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (26). Zudem verweisen diese Richtlinien darauf, die Veränderung des Körpergewichts als supportiven Parameter in Langzeitstudien mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten aufzunehmen.

## Das Gewicht als Prädiktor für Mortalität bei zystischer Fibrose

Bei CF-Patienten mit schlechter Lungenfunktion ist die Nahrungsaufnahme aufgrund von krankheitsbedingter inflammatorischer Inappetenz häufig vermindert, manchmal zusätzlich verstärkt durch einen relevanten kutanen Salzverlust mit chronisch hypochlorämischer Alkalose (70). Weiterhin besteht bei 85-90% der an CF leidenden Patienten von Geburt an eine exokrinen Pankreasinsuffizienz (71). Damit assoziierte Symptome sind Steatorrhöe, Diarrhoe, Malabsorption fettlöslicher Vitamine und Wachstumsstörungen (72). Die Pankreasinsuffizienz lässt sich auch bei optimaler Enzymsubstitution nicht immer ganz kompensieren und führt so zu enteralen Energieverlusten (73). Mit zunehmendem Lebensalter tritt eine endokrine Pankreasinsuffizienz mit der Entwicklung eines Diabetes mellitus hinzu, was zusätzlich zu Energieverlusten über die Nieren in Form von Glucose führt, bei nicht immer einfacher Einstellung mit Insulin und anderen Antidiabetika (1).

Zusätzliche krankheitsbedingte Belastungs- und psychosoziale Stressfaktoren sind ebenfalls oft mit einer verminderten Nahrungszufuhr gekoppelt. Dieser Umstand wird durch den auch in Ruhe meist deutlich erhöhten Energieverbrauch der CF-Patienten gegenüber Gesunden noch verschärft (74, 75). Der erhöhte Energiebedarf ist eine Konsequenz der vermehrten Atemarbeit bei massiver chronischer Überblähung und Bronchoobstruktion, der Produktion von purulentem Sputum bei Bronchiektasen (bis zu mehreren hundert Gramm pro Tag), der ubiquitären pulmonalen Inflammationsprozesse und der vermehrten Pumparbeit bei Insuffizienz der Atempumpe und sekundärem pulmonalen Hypertonus. Indiz dafür ist eine negative Korrelation zwischen Energieverbrauch und Lungenfunktion, gemessen als forcierte Vitalkapazität (engl. *forced vital capacity*, FVC) oder FEV<sub>1</sub>% (76).

Abbildung 34 zeigt die von Kerem et al. (1992) ermittelten 1- und 2-Jahresmortalitätsraten in Relation zum jeweiligen Anteil des größenabhängigen Standardgewichts (59). Aus diesem Zusammenspiel ließ sich eine signifikante negative Korrelation zwischen diesen Parametern ableiten ( $\beta=-0,07$ ,  $p<0,001$ ). Im Modell zur Vorhersage des 5-Jahres-Überlebens von Liou et al. (2001) stellte sich der Ernährungsstatus, ausgedrückt als z-Wert des altersabhängigen Gewichts gemäß der damals vom *National Center for Health Statistics* ermittelten Wachstumstabellen des *Centers*

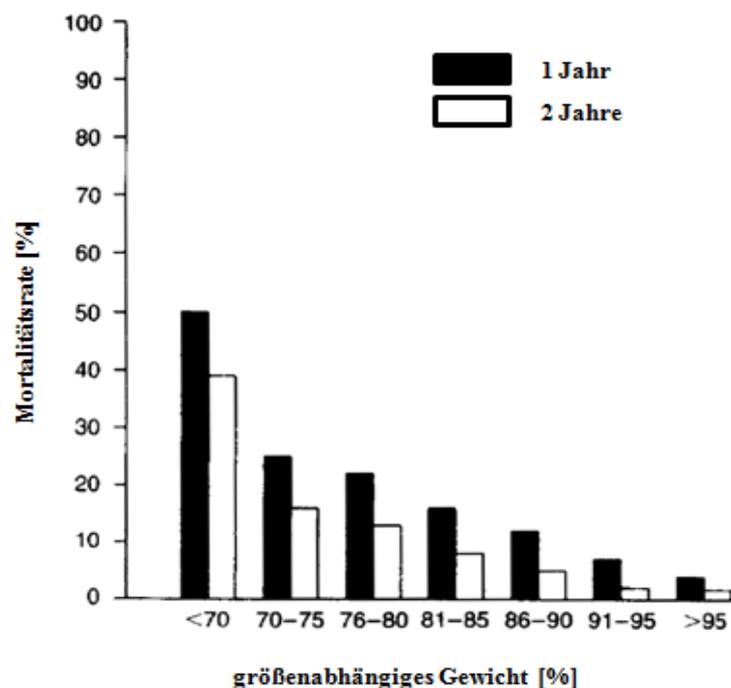


Abbildung 34: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit vom größenabhängigen Gewicht

for Disease Control and Prevention der USA, als signifikanter Prädiktor für das Langzeitüberleben heraus (51). Auch in anderen retrospektiven Studien konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gewicht und einer CF-assoziierten Verschlechterung der Lungenfunktion nachgewiesen werden (69, 77-79). Umgekehrt geht aus Longitudinalstudien hervor, dass eine Verbesserung der Nahrungsaufnahme zu einer Verzögerung der Verschlechterung bezüglich der Lungenfunktion führen kann (80, 81). An 6.835 CF-Patienten aus dem deutschen Register von 1995 bis 2006 konnten Stern et al. klar zeigen, dass ein niedriger *body mass index* (BMI) ( $<19\text{kg/m}^2$ ) and ein niedriges FEV<sub>1</sub> ( $<80\%$  des Solls) mit vermehrter Mortalität korrelierte (10).

Sharma et al. wiesen im Jahr 2001 erstmals nach, dass ein zu geringes Gewicht bei Mukoviszidose ein von der Lungenfunktion unabhängiger, eigenständiger Mortalitätsprädiktor ist (48). Auch im Rahmen einer kürzlich veröffentlichten Kohortenstudie an 1.517 Patienten aus Großbritannien wurde festgestellt, dass ein höheres Gewicht in Form des BMI mit einem geringeren Mortalitätsrisiko (*odds ratio* = 3,94) verbunden ist (82). Analog zu den Beschränkungen der Durchführbarkeit von randomisierten kontrollierten Studien bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Lungenfunktion und der Mortalität, lassen sich diese auch zur Untersuchung der Assoziation von Gewicht und Mortalität praktisch nicht durchführen.

In einem von der *European Cystic Fibrosis Society* veröffentlichten Konsensuspapier wurde jedoch bestätigt, dass viele an CF leidende Patienten untergewichtig sind, und dass dies mit einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung und einer verminderten Lebenserwartung gekoppelt ist. Es wird entsprechend empfohlen, ein Untergewicht anzunehmen, wenn ein Patient weniger als 90% des Normwertes für das Gewicht aufweist. Für klinische Studien soll bei Kindern das Gewicht als geschlechtsspezifische und altersabhängige z-Werte erhoben werden (83). Therapeutische Interventionen mit dem Ziel der Verbesserung der Ernährungssituation bei Patienten mit CF bestehen in der Aufnahme hochkalorischer Nahrung (110-200% des Bedarfs von gesunden Patienten), der Supplementierung fettlöslicher Vitamine und einer optimierten Enzyersatztherapie bei Patienten mit CF-bedingter Pankreasinsuffizienz (84). Die oftmals persistierende intestinale Malabsorption wird, wie neuere Untersuchungen zeigen, durch eine bei den meisten CF-Patienten nachweisbare erheblich ausgeprägte Schleimhautpathologie im Dünndarm erklärt (85). Hohe Calprotectin-Spiegel belegen mukosale Entzündungsreaktionen ebenso wie die direkt mittels Kapselendoskopie nachweisbaren Inflammationen. Als ursächlich für all dies wird die Expression von CFTR im gesamten Magendarmtrakt angesehen (85). Daher sind dringend Therapien gesucht, die nicht nur symptomatisch an den Folgen, wie der Inflammationsreaktion angreifen, sondern direkt am defekten Chloridkanal CFTR, um so dessen Dysfunktion an allen Zellen, die von seinem Funktionieren abhängig sind, zu korrigieren.

Daher ist es wahrscheinlich, dass Therapien, wie z. B. Ivacaftor, die systemisch wirken, auch an diesem Endorgan therapeutisch angreifen können.

## Fazit

Nach Beurteilung der in den vorausgehenden Abschnitten beschriebenen Studienlage, unter Berücksichtigung der relevanten Leitlinien und im Einklang mit den Vorgaben der EMA wurde in den Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ivacaftor die absolute Veränderung des Anteils FEV<sub>1</sub>% am erwarteten Normalwert in Prozent als primärer Endpunkt für die Bestimmung des therapeutischen Effekts auf das Ausmaß der mit der CF assoziierten Lungenerkrankung gewählt. Wie beschrieben steht dieser Parameter in direkter Korrelation mit dem Krankheitsverlauf und stellt den **stärksten klinischen Prädiktor für die Mortalität bei CF** dar.

Als supportiver Endpunkt wurde unter anderem die Veränderung des Körpergewichts als Indikator für den Ernährungsstatus der Studienteilnehmer herangezogen. Dies entspricht nicht nur den Empfehlungen der EMA, sondern bietet sich bei der Beurteilung einer systemischen Medikation, die an der primären Krankheitsursache eingreift, als sinnvoller Parameter zur Beurteilung der patientenrelevanten körperlichen Gesamtsituation an: Eine verbesserte Funktion des CFTR-Proteins durch Ivacaftor wirkt sich positiv auf den Gastrointestinaltrakt aus, verbessert die Verdauung und führt damit zu einer Gewichtsnormalisierung.

Zusammengefasst zeigen die Placebo-kontrollierten Ergebnisse der Phase-III-Studien mit Ivacaftor konsistente und signifikante positive Einflüsse auf FEV<sub>1</sub>% und Gewicht. Diese beiden für CF-Patienten hoch relevanten Endpunkte sind in vorhergehenden Studien als unabhängige Prädiktoren für das Überleben der Patienten mit ausreichender Sicherheit belegt worden.

## 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 Datenquellen auf.*

### Studie VX08-770-102

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00909532

Titel: 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

Publiziert unter: Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011 Nov 3;365(18):1663-72.

### Studie VX08-770-103

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00909727

Titel: 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

Publiziert unter: Bisher nicht publiziert.

### **Studie VX08-770-105**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01117012

Titel: An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects With Cystic Fibrosis

Publiziert unter: Bisher nicht publiziert

### **Mortalitätsmodell**

Hierbei handelt es sich nicht um eine Studie im eigentlichen Sinn, sondern um eine Modellsimulation. Es existieren keine ID-Nummern oder Publikationen dieser Ergebnisse. Es existieren jedoch Publikationen der Modelle, auf denen die vorliegenden Ergebnisse basieren:

- Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. American journal of epidemiology. 2001;153(4):345-52. Epub 2001/02/24.
- Jackson AD, Daly L, Jackson AL, Kelleher C, Marshall BC, Quinton HB, et al. Validation and use of a parametric model for projecting cystic fibrosis survivorship beyond observed data: a birth cohort analysis. Thorax. 2011;66(8):674-9. Epub 2011/06/10.
- 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. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012;11(1):24-9. Epub 2011/09/29.

## **4.7 Referenzliste**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften G. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
2. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. 2002;8(1):50-9.
3. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989;245(4922):1059-65. Epub 1989/09/08.

4. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annual review of medicine. 2007;58:157-70. Epub 2007/01/16.
5. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2004;38(3):204-9. Epub 2004/07/27.
6. Ratjen F. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Jett, J.R., editor. Clinical Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Inc.; 2008.
7. Cystic Fibrosis Canada G. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2009. 2011.
8. Cystic Fibrosis Foundation G. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2009 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: 2010.
9. Cystic Fibrosis Trust G. United Kingdom Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2010. 2012 2011. Report No.
10. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment G. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2008;31(1):29-35. Epub 2007/09/28.
11. al-Jader LN, Meredith AL, Ryley HC, Cheadle JP, Maguire S, Owen G, et al. Severity of chest disease in cystic fibrosis patients in relation to their genotypes. Journal of medical genetics. 1992;29(12):883-7. Epub 1992/12/01.
12. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10 Suppl 2:S24-8. Epub 2011/06/18.
13. Davies JC, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis. Proceedings of the American Thoracic Society. 2010;7(6):408-14. Epub 2010/10/30.
14. Van Goor F HS, Grootenhuis P. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. Top Med Chem. 2008(3):9-120.
15. Sens B. SM. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2011 [22.02.2012]; Available from: [http://muko.info/fileadmin/redaktion/Was\\_wir\\_tun/Therapiefoerderung/Mukoviszidose2010\\_verlinkt.pdf](http://muko.info/fileadmin/redaktion/Was_wir_tun/Therapiefoerderung/Mukoviszidose2010_verlinkt.pdf).
16. European Medicines Agency G. Public summary of opinion on orphan designation of Ivacaftor. 2011; Available from: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006285.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006285.pdf).
17. Vertex Pharmaceuticals I. Fach- und Gebrauchsinformation Kalydeco. 2012.
18. Cystic Fibrosis Trust G. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. 2011 [cited 2012 June 15th]; Available from: [http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/CF\\_Trust\\_Standards\\_of\\_Care\\_2011\\_%28website\\_Apr\\_12%29.pdf](http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/CF_Trust_Standards_of_Care_2011_%28website_Apr_12%29.pdf).

19. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International journal of surgery*. 2011;9(8):672-7. Epub 2011/10/25.
20. Veitch E. Silent takedown of the pharma trials database...and more. 2012; Available from: <http://blogs.plos.org/speakingofmedicine/2012/03/23/silent-takedown-of-the-pharma-trials-database%E2%80%A6and-more/>.
21. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatric pulmonology*. 2010;45(6):569-77. Epub 2010/05/27.
22. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7. Epub 2007/03/28.
23. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(2):134-9, 9 e1. Epub 2007/07/24.
24. 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. *The New England journal of medicine*. 1994;331(10):637-42. Epub 1994/09/08.
25. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(9):921-8. Epub 2008/07/29.
26. European Medicines Agency G. 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.
27. 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. Epub 2009/05/08.
28. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihaara 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. Epub 2009/05/19.
29. Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(4):378-86. Epub 2007/07/27.
30. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *Journal of pediatric psychology*. 2003;28(8):535-45. Epub 2003/11/07.
31. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatric respiratory reviews*. 2008;9(3):220-32. Epub 2008/08/13.

32. Vertex Pharmaceuticals I. Protocol VX08-770-105: An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects with Cystic Fibrosis (Interim Analysis). 2011.
33. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7. Epub 2008/04/11.
34. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67. Epub 2008/09/05.
35. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147. Epub 2009/04/07.
36. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64. Epub 2009/01/23.
37. clinicaltrials.gov. Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 12 and Older With the G551D Mutation. 2011.
38. WHO International Clinical Trials Registry Platform G. 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. 2012.
39. clinicaltrials.gov. Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation. 2012.
40. Vertex Pharmaceuticals I. Protocol VX08 770 102: 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. 2011.
41. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(18):1663-72. Epub 2011/11/04.
42. Vertex Pharmaceuticals I. Protocol VX08-770-103: 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. 2011.
43. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group*. *The New England journal of medicine*. 1999;340(1):23-30. Epub 1999/01/08.
44. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(13):1749-56. Epub 2003/10/02.
45. Elkins MR, Bye PT. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12(6):445-52. Epub 2006/10/21.

46. Vertex Pharmaceuticals I. Protocol VX06-770-101: 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. 2010.
47. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2011;17(6):442-7. Epub 2011/09/02.
48. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50. Epub 2001/09/20.
49. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):179-87. Epub 1999/01/05.
50. Clinicaltrials.gov. Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects. 2012; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01117012?term=vx08-770-105&rank=1>.
51. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*. 2001;153(4):345-52. Epub 2001/02/24.
52. Jackson AD, Daly L, Jackson AL, Kelleher C, Marshall BC, Quinton HB, et al. Validation and use of a parametric model for projecting cystic fibrosis survivorship beyond observed data: a birth cohort analysis. *Thorax*. 2011;66(8):674-9. Epub 2011/06/10.
53. 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. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012;11(1):24-9. Epub 2011/09/29.
54. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1997;41(2):161-5. Epub 1997/02/01.
55. 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. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(6):537-42. Epub 2008/08/22.
56. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA. Improving the estimation of change from baseline in a continuous outcome measure in the clinical trial setting. *Contemporary clinical trials*. 2005;26(1):2-16. Epub 2005/04/20.
57. Vogelmeier C, Buhl R, Criege 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. Epub 2007/04/17. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
58. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.

59. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1992;326(18):1187-91. Epub 1992/04/30.
60. 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. Epub 1997/04/01.
61. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1995;332(13):848-54. Epub 1995/03/30.
62. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Statistics in medicine*. 2002;21(9):1271-87. Epub 2002/07/12.
63. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2002;360(9338):978-84. Epub 2002/10/18.
64. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(6):813-20. Epub 2001/12/18.
65. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*. 2002;57(3):212-6. Epub 2002/02/28.
66. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 2006;354(3):229-40. Epub 2006/01/20.
67. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatric pulmonology*. 2004;38(4):314-20. Epub 2004/08/31.
68. Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(3):249-54. Epub 2007/08/28.
69. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR. Characterizing aggressiveness and predicting future progression of CF lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009;8 Suppl 1:S15-9. Epub 2009/05/23.
70. Müller F-M. Schwerpunkt - die kranke Lunge2003 03.08.2012. Available from: [http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kinderklinik/pdf\\_downloads/Mukoviszidose.pdf](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/kinderklinik/pdf_downloads/Mukoviszidose.pdf).
71. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(5):1229-56. Epub 1996/11/01.
72. Heubi JE. Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis Patients2007 03.04.2012. Available from: <http://www.touchbriefings.com/pdf/2901/heubi.pdf>.

73. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(8):1932-8. Epub 2000/08/19.
74. Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1987;111(4):496-500. Epub 1987/10/01.
75. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition*. 2001;17(1):22-5. Epub 2001/02/13.
76. Dorlochter L, Roksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2002;1(3):131-6. Epub 2004/10/07.
77. Courtney JM, Bradley J, McCaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(6):525-32. Epub 2007/05/01.
78. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2003;142(6):624-30. Epub 2003/07/03.
79. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002;57(7):596-601. Epub 2002/07/04.
80. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(3):374-80. Epub 2000/09/02.
81. Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):588-92. Epub 2003/09/02.
82. Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth A. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? *Chest*. 2012. Epub 2012/03/01.
83. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2002;1(2):51-75. Epub 2004/10/07.
84. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on G, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(5):832-9. Epub 2008/04/30.
85. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(3):304-8. Epub 2010/06/01.



**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde im Zeitraum von 12 Monaten vor dem Zeitpunkt der Dossiererstellung KEINE Zulassung in dem Anwendungsgebiet erteilt, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	08.05.2012
<b>Suchstrategie</b>	(Ivacaftor [ALL-FIELDS] AND "Interventional" [STUDY-TYPES] AND Placebo [TREATMENT] AND "Phase 3" [PHASE]) OR ("Ivacaftor" [ALL-FIELDS] AND "Rollover" [ALL-FIELDS])   Closed Studies
<b>Treffer</b>	3

Diese Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.3 des vorliegenden Dokumentes durchgeführt und resultierte in folgenden Studien:

Rang	Status	Studie
1	Laufend, Rekrutierung abgeschlossen	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 12 and Older With the G551D Mutation <b>Titel:</b> <i>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</i>

		<i>Mutation</i>
2	Abgeschlossen	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation <b>Titel:</b> <i>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</i>
3	Laufend, Rekrutierung abgeschlossen	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects <b>Titel:</b> <i>An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of VX 770 in Subjects With Cystic Fibrosis</i>

<b>Studienregister</b>	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	15.06.2012
<b>Suchstrategie</b>	Ivacaftor OR vx-770 [Feld "Title"] AND cystic fibrosis [Feld "Condition"]
<b>Treffer</b>	7

Diese Suche identifizierte folgende Studien:

<b>Status</b>	<b>Haupt-ID</b>	<b>Öffentlicher Title</b>	<b>Registrierungsdatum</b>
Rekrutierung läuft	NCT01614470	Study of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D CFTR Gating Mutation	05.06.2012
Autorisiert	EUCTR2010-020546-96-GB	Study of the Effect of VX-770 on Lung Clearance Index in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation (sekundäre ID: VX10-770-106)	17.08.2010
Rekrutierung abgeschlossen	NCT01161537	Study of the Effect of VX-770 on Hyperpolarized	09.07.2010

		Helium-3 Magnetic Resonance Imaging in Subjects With Cystic Fibrosis and the G551D Mutation	
Autorisiert	EUCTR2008-007416-15-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 12 and Older With the G551D Mutation	14.05.2009
Rekrutierung abgeschlossen	EUCTR2008-007479-26-IE	Study of VX-770 in Cystic Fibrosis Subjects Age 6 to 11 With the G551D Mutation	14.05.2009
Rekrutierung abgeschlossen	EUCTR2007-002657-23-DE	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	09.07.2007
Rekrutierung abgeschlossen	NCT00457821	Safety Study of VX 770 in Subjects With Cystic Fibrosis	05.04.2007

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.*

Von den über das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* identifizierten Treffern wurden die Studien

- EUCTR2010-020546-96-GB,
- NCT01161537,
- EUCTR2007-002657-23-DE und
- NCT00457821

nicht in das vorliegende Nutzendossier eingeschlossen, da es sich bei diesen um Phase-II-Studien handelte, die keinen der gewählten patientenrelevanten Endpunkte untersuchten. Studie NCT01614470 wurde nicht in das vorliegende Nutzendossier eingeschlossen, weil die dort untersuchte Population nicht die G551D-Mutation auf dem CFTR-Gen vorwies.

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-97 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es existieren KEINE abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im zuvor identifizierten Studienpool.

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
VX08-770-102	Ja	Ja	Nein	Ja (40)	Ja (11, 37, 38)	Ja (41)
<b>Open-label, rollover</b>						
VX08-770-105	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja (50)	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.  c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-F: 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 4-99 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 4-99 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-770-102

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei der zystischen Fibrose (CF) handelt es sich um die häufigste, zum Tode führende erbliche Erkrankung bei Menschen europäischer Herkunft. Sie betrifft weltweit etwa 70.000 Menschen, es besteht keine kurative Therapie, und die mit ihr assoziierte progressive Lungenerkrankung ist die Haupttodesursache. Derzeitige Behandlungsansätze bei CF betreffen die sekundären Auswirkungen, die aus der Dysfunktion <i>des cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> (CFTR)-Proteins resultieren.</p> <p>Dieses Protein ist ein epithelialer Ionenkanal, der in verschiedenen Geweben an der Regulation der Resorption und Sekretion von Salz und Wasser beteiligt ist. Dazu gehören die Lunge, Schweißdrüsen, das Pankreas sowie der Gastrointestinaltrakt. Die CF entsteht als Folge von Mutationen im CFTR-Gen, welche entweder die Anzahl der Proteinmoleküle an der Zelloberfläche verringern, oder deren Funktion als Ionenkanal an der Zelloberfläche einschränken. Von den letztgenannten tritt die Missense-Mutation G551D am häufigsten auf und betrifft etwa 4-5% der an CF leidenden Patienten auf mindestens einem Allel.</p> <p>Bei Ivacaftor (VX-770) handelt es sich um eine Prüfsubstanz, die vom Körper oral gut resorbiert wird und entwickelt wurde, um die Zeitspanne, in der sich der CFTR-Kanal im geöffneten Zustand befindet, zu verlängern (ein „Potentiator“). In vitro-Studien haben bereits gezeigt, dass Ivacaftor die Aktivität des G551D-CFTR-Proteins bezüglich des Chloridtransports verbessert. Zudem wurde das Sicherheitsprofil von Ivacaftor in einer kleinen randomisierten, kontrollierten Studie anhand von Patienten mit CF, die mindestens ein G551D-CFTR-Allel trugen über eine Behandlungsdauer von 14-28 Tagen ausgewertet. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit Ivacaftor bei verschiedenen Dosierungen zu signifikanten Veränderungen bezüglich des forcierten expiratorischen Volumens innerhalb von 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) führte, genauso wie bezüglich zweier Biomarker der CFTR-Aktivität: Chlorid im Schweiß und Potentialdifferenzen der Nasenschleimhaut.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Ivacaftor für bis zu 48 Wochen bei Patienten mit CF und einer G551D-Mutation im Alter von 12 Jahren oder älter zu beurteilen.
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Parallelgruppenstudie</p> <p>Die Teilnehmer litten an CF, trugen eine G551D-Mutation im CFTR-Gen und wurden den beiden Studienarmen im Verhältnis 1:1 zugeteilt:</p> <p><b>Studienarm 1 (aktive Behandlung):</b> Orale Gabe von 150mg Ivacaftor alle 12 Stunden (q12h) über einen Zeitraum von 48 Wochen</p> <p><b>Studienarm 2 (Placeboarm):</b> Orale Gabe von 150mg Placebo alle 12 Stunden (q12h) über einen Zeitraum von 48 Wochen</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Im Studienverlauf wurden insgesamt 4 relevante Protokolländerungen vorgenommen.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 1</b> vom 17. April 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einführung einer 24-wöchigen Erweiterungsphase auf insgesamt 48 Wochen zur Erhebung weiterer Sicherheitsdaten bezüglich der Dosierung von VX-770 bei einer längeren Behandlungsdauer und zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirkung von VX-770: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Teilnehmer mussten die Studienmedikation dauerhaft gemäß ihrer an Tag 1 randomisiert zugewiesenen Behandlung eingenommen haben.</li> <li>○ Visiten mussten in den Wochen 32, 40 und 48 stattgefunden haben.</li> <li>○ Telefonische Korrespondenz musste in den Wochen 28, 36 und 44 stattgefunden haben.</li> </ul> </li> <li>▪ Abänderung des sekundären Studienziels: Beurteilung der Sicherheit von VX-770</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sowohl nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen (ursprüngliches Ziel) als auch nach 48 Wochen (hinzugefügt) zur Auswertung der weiteren Sicherheitsdaten aus der Erweiterungsphase.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einführung eines sekundären Studienziels: „Beurteilung der Wirksamkeit von VX-770 nach einer Behandlungsdauer von 48 Wochen bei Teilnehmern mit CF und einer G551D-CFTR-Mutation auf mindestens 1 Allel“ zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770.</li> <li>▪ Einführung eines sekundären Endpunktes: „Absolute Veränderung des vorhergesagten FEV<sub>1</sub> vom Ausgangswert bis zu Woche 48“ zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770.</li> <li>▪ Abänderung des tertiären Endpunktes „Behandlung mit intravenösen (IV) Antibiotika“ in „Behandlung mit neuen oder veränderten Antibiotika bei sinopulmonalen Zeichen/Symptomen“.</li> <li>▪ Einführung einer Analyse der sekundären und tertiären Endpunkte in Woche 48 zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770.</li> <li>▪ Einführung eines explorativen Endpunktes: „Blut aus Proben für die Untersuchung von Entzündungsmediatoren sollte für eventuelle zukünftige Proteomanalysen eingelagert werden (optional)“.</li> <li>▪ Einführung der Möglichkeit für Teilnehmer, welche die 48-wöchige Behandlung abgeschlossen hatten, an der Studie VX-770-105 teilzunehmen, einer Open-Label-Studie bezüglich der Sicherheit von VX-770.</li> <li>▪ Klarstellung, welche Teilnehmer eine Verlaufskontrollvisite nach der Behandlung (4 Wochen [±7 Tage] nach der letzten Dosis der Studienmedikation) sowie eine Langzeit-Verlaufskontrollvisite (für 2 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation) wahrnehmen sollten.</li> <li>▪ Aufnahme eines ambulanten EKG-Monitorings in die bestehenden Sicherheitserhebungen der Studie</li> <li>▪ Verlängerung der empfohlenen Dauer für ein stabiles Therapieregime und der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikamentenrestriktionen während der Erweiterungsphase.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klarstellung, dass die Teilnehmer gegenüber den Ergebnissen ihrer Lungenfunktionstests während der Erweiterungsphase verblindet bleiben sollten.</li> <li>▪ Veränderung der Definition pulmonaler Exazerbationen zur besseren Übereinstimmung mit vorherigen Studien.</li> <li>▪ Klarstellung, dass Teilnehmer, deren Gebärfähigkeit sich im Laufe der Studie einstellte, die Studienvoraussetzungen bezüglich der Schwangerschaftsverhütung erfüllen mussten.</li> <li>▪ Veränderung der vollständigen körperlichen Untersuchung an Tag -14 (während der Einlaufphase) in eine verkürzte körperliche Untersuchung; Veränderung der verkürzten körperlichen Untersuchung zu der Visite an Tag 1 in eine vollständige körperliche Untersuchung.</li> <li>▪ Klarstellung, dass im Rahmen der optionalen Einlagerung von DNA-Proben für eine etwaige zukünftige DNA-Analyse Blut eingelagert werden sollte</li> <li>▪ Klarstellung, dass die Proben für die optionale Einlagerung von Blut zur Proteomanalyse aus den Blutproben für die im Protokoll angegebene Untersuchung von Entzündungsmediatoren stammen sollten.</li> <li>▪ Änderung der Zeitspanne, in der eine Teilnehmer keine „nicht mit CF assoziierte Erkrankung“ vorweisen durfte (Ausschlusskriterium 12).</li> <li>▪ Streichung eines redundanten Ausschlusskriteriums bezüglich der Änderungen einer Therapie mit Antibiotika bei pulmonalen Exazerbationen.</li> <li>▪ Einführung zusätzlicher Details für die statistischen Analysen.</li> </ul> <p>Zudem wurde am 17. Juli 2009 eine länderspezifische Änderung des Studienprotokolls Version 2.0CZ für die Tschechische Republik eingeführt. Nach Tschechischem Recht mussten Teilnehmer unter 15 Jahren zustimmen, von sexuellen Aktivitäten abzusehen.</p> <p>Weiterhin wurde am 27. Juli 2009 eine</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>länderspezifische Änderung des Studienprotokolls Version 2.0FR eingeführt: Das Kriterium für einen Studienabbruch wurde überarbeitet, um Arrhythmien und Konduktionsanomalien einzuschließen, deren CTCAE-Grad 3 oder höher betrug, inklusive aber nicht beschränkt auf ein verlängertes QTcF-Intervall. Die Prüfarzte wurden angewiesen, die Elektrokardiogramme sobald als möglich auf Anomalien hin zu prüfen.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 2</b> vom 10. September 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einführung des tertiären Endpunktes „pulmonale Exazerbationen innerhalb der Wochen 24 bis 48“.</li> <li>▪ Änderung folgender Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Streichen der Voraussetzung eines negativen Urinschwangerschaftstests vor der Randomisierung an Tag 1 (Einschlusskriterium 5), um es den Studienzentren zu ermöglichen, einen Teilnehmer zu randomisieren und dessen Studienmedikation vor der Visite an Tag 1 vorzubereiten. Teilnehmer mussten jedoch vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation immer noch einen negativen Urinschwangerschaftstest aufweisen.</li> <li>○ Verkürzung der Dauer, während derer ein Teilnehmer keine akuten pulmonalen Exazerbationen der oberen oder unteren Atemwege oder eine Veränderung der Therapie gegen die Atemwegserkrankung vor Tag 1 der Studie aufweisen durfte (Ausschlusskriterium 2), um das Risiko eines Ausschlusses in der Screeningphase aufgrund von interkurrenten Erkrankungen zu verringern und gleichzeitig eine adäquate Phase klinischer Stabilität vor dem Beginn der Behandlungsphase zu gewährleisten.</li> <li>○ Verkürzung der Washoutphase zwischen dem Abbruch einer</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hypertonischen Salintherapie und Tag 1 der Studie von 6 Wochen auf 4 Wochen (Ausschlusskriterium 13), um den Prüfarzten die Gelegenheit zu geben, den Abbruch der hypertonen Soletherapie und den potentiellen Risiken als mit der Studie assoziierte Prozedur im Zuge der Einholung des Patienteneinverständnisses der Studienteilnahme zu besprechen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Angabe, dass ein QTcF &gt;450ms im Rahmen des Screenings auch zum Ausschluss des Teilnehmers führte, um das Risiko für einen Einschluss von Teilnehmern mit QTc-Intervallverlängerungen zu verringern.</li> <li>○ Entfernung von „ODER eine Natriumkonzentration im Schweiß ≥60mmol/l bei mindestens 1 Erhebung“ (Einschlusskriterium 1), weil dieses Kriterium an sich nicht als Testergebnis für die Diagnose der CF akzeptiert wurde.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genehmigung einer Terminplanung der Visite für Tag -14, auch ohne Bestätigung der klinischen Laboruntersuchungen des Screenings und der EKG-Ergebnisse für den Teilnehmer, um Teilnehmern entgegen zu kommen, die das Screening an Tag -15 vornehmen lassen wollten und die Einlaufphase am nächsten Tag (Tag -14) beginnen wollten. ANMERKUNG: Alle Erhebungen für den Tag -14 mussten trotzdem vorgenommen werden, inklusive der Spirometrie.</li> <li>▪ Änderung der Zeitpunkte für die ambulanten EKG-Messungen, so dass die Teilnehmer ein 48-stündiges Monitoring vor Einnahme der ersten Studienmedikation abschließen mussten, um eine robustere Beurteilung des Herzrhythmus zu Studienbeginn vor Behandlungsbeginn zu gewährleisten.</li> <li>▪ Aktualisierung der in der Studie verwendeten CTCAE-Version für die Gradierung unerwünschter Ereignisse von Version 3.0 auf Version 4.0.</li> <li>▪ Aktualisierung der Anleitung für die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bestimmung klinisch signifikanter Laborparameter, um alle relevanten Parameter einzuschließen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktualisierung und Klarstellung der Kriterien für einen Studienabbruch für die Teilnehmer.</li> <li>▪ Aktualisierung der Prozedur für die Entblindung im Notfall.</li> <li>▪ Aktualisierung der Studienrestriktionen (Protokoll, Abschnitte 11.10 und 11.11).</li> <li>▪ Aktualisierung der Sponsorinformationen (Kontaktdaten und Abteilungsname).</li> <li>▪ Klarstellung der Verblindung im Studienverlauf zur Wahrung der Integrität der Studiendaten (Protokoll, Abschnitt 11.8).</li> <li>▪ Klarstellung der Definition und Analyse anderer mit den Ergebnissen assoziierter Ereignisse (siehe tertiäre Endpunkte [Protokoll, Abschnitte 2, 8.1 und 15.2.4]) sowie der Analyse pulmonaler Exazerbationen (Protokoll, Abschnitte 12.3.6 und 15.2.4).</li> <li>▪ Klarstellung der Zeitpunkte für die Standard-EKG-Messungen durch die Prüfarzte.</li> <li>▪ Klarstellung der Datendokumentation für vorherige und begleitende Medikation und für unerwünschte Ereignisse.</li> <li>▪ Einführung der Rationale für die Anleitung und Empfehlungen zum Management von Hautausschlägen (Protokoll, Abschnitt 12.4.1.5).</li> <li>▪ Spezifizierung der Voraussetzung für Teilnehmer unter 15 Jahren aus der Tschechischen Republik, dass diese nach tschechischem Recht von sexuellen Aktivitäten abzusehen hatten.</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 3</b> vom 12. April 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Studienprozesse bezüglich der Leberfunktionstests und die Erwägungen bezüglich einer Unterbrechung oder eines Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation wurden abgeändert, um die kontinuierliche Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten. Diese Änderungen wurden als direkte Sicherheitsmaßnahmen noch vor der Zustimmung zu dieser Protokolländerung implementiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einführung eines verbindlichen</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Leberfunktionstests (ALT, AST, GGT, alkalische Phosphatase und Gesamtbilirubin) alle 2 Wochen (<math>\pm 3</math> Tage) während der Behandlungs- und Erweiterungsphase, solange die Teilnehmer die Studienmedikation einnahmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es wurde die dringende Empfehlung ausgesprochen, dass Teilnehmer mit kürzlich angestiegenen Werten der ALT oder AST <math>&gt;3</math> x ULN und mit klinischen Symptomen engmaschig nachbeobachtet werden sollten, inklusive wiederholter bestätigender Tests innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach dem Erstbefund sowie einem Monitoring der Werte für ALT und AST gemäß klinischer Indikation.</li> <li>○ Es wurden Kriterien für die Unterbrechung und den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation eingeführt. Die Gabe der Studienmedikation musste sofort unterbrochen werden und der medizinische Monitor darüber informiert werden, sobald eines der folgenden Kriterien erfüllt war: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALT oder AST <math>&gt;8</math> x ULN</li> <li>- ALT oder AST <math>&gt;5</math> x ULN für mehr als 2 Wochen</li> </ul> </li> </ul> <p>Eine genaue Untersuchung der möglichen Ursachen sollte erfolgen und die klinische Entwicklung der Parameter für den Teilnehmer genau beobachtet werden.</p> <p>Falls keine überzeugende alternative Ätiologie (z.B. Virushepatitis, Alkoholkonsum) für die erhöhten Transaminasewerte identifiziert werden konnte, unabhängig davon, ob sich die ALT- oder AST-Werte verbesserten, musste der Teilnehmer die Studie in Absprache mit dem medizinischen Monitor abbrechen. Teilnehmer, welche</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Studie aufgrund erhöhter Transaminasewerte abbrechen, sollten nachbeobachtet werden, bis sich die Transaminasewerte normalisierten oder den Ausgangswert erreichten.</p> <p>Falls eine überzeugende alternative Ätiologie für die erhöhten Transaminasewerte identifiziert wurde und sich die Symptome und Laborwerte des Teilnehmers verbesserten, so konnten die Prüfer erwägen, die Behandlung mit der Studienmedikation in Absprache mit dem medizinischen Monitor fortzusetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zur Visite bei einem frühzeitigen Studienabbruch wurde die Entnahme einer PK-Probe hinzugefügt, um jegliche potentielle Assoziation zwischen Exposition gegenüber der Studienmedikation und dem Grund für den Studienabbruch zu erfassen. In Version 4.0FR des Studienprotokolls wurde als weitere Korrektur ein X in Tabelle 3-1 eingesetzt.</li> <li>▪ Aktualisierung der Bezeichnung für die Sicherheitsabteilung bei Vertex von „Pharmakovigilanz“ in „Globale Patientensicherheit“ (für das gesamte Protokoll).</li> <li>▪ Aktualisierung der Kontaktinformationen</li> <li>▪ Aktualisierung der Prozedur für die Benachrichtigung bei der Entblindung der Identifizierung individueller Teilnehmer aus Sicherheitsgründen (Protokoll, Abschnitt 11.8.1): Prüfer sollten nicht darüber informiert werden, dass eine Entblindung stattgefunden hatte.</li> <li>▪ Klarstellung des „X“-Bezeichners in Tabelle 3-1 des Protokolls, dass dieser auf ein im Rahmen der Visiten in den Wochen 24 und 40 (und nicht in den Wochen 8, 16, 24, 40, 42 und 48) stattfindendes ambulantes EKG-Monitoring hindeutete. In Version 4.0FR wurde zudem klargestellt, dass das EKG-Monitoring an Tag 15 stattfinden sollte.</li> <li>▪ Korrektur der Untersuchungsliste in Abschnitt 13.3.2 des Protokolls, so dass ein ambulantes EKG-Monitoring im Rahmen der Visite an Tag 15 stattfinden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sollte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klarstellung: Das vor der Dosis durchgeführte digitale Standard-EKG an Tag 1 konnte am Vortag der Visite stattfinden (Protokoll, Abschnitt 13.3.1) zur Korrektur der vorherigen widersprüchlichen Anweisungen.</li> <li>▪ Klarstellung der Anleitung zum Ausfüllen der Fragebögen CF-R und EQ5D im Rahmen der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch (Tabelle 3-1 im Protokoll sowie Abschnitt 13.5). Zur Erfassung etwaiger Visiten für Leberfunktionstests, sollten Fragebögen EQ5D im Rahmen der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden, falls seit dem Ausfüllen der letzten Fragebögen mindestens 2 Wochen vergangen waren anstatt seit der letzten Visite.</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 4</b> vom 9. Juli 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auf Basis der Rückmeldung der US Food and Drug Administration (FDA) wurde ein zusätzliches Kriterium zum Ausschluss von Teilnehmern in das Protokoll aufgenommen: Gesamtbilirubin &gt;2 x ULN und/oder klinischer Ikterus in Kombination mit erhöhtem ALT oder AST &gt;3 x ULN.</li> <li>▪ Die Fußnote der Tabelle 3-1 des Protokolls wurde präzisiert: Das ambulante EKG-Monitoring sollte im Rahmen der Visite an Tag 15 durchgeführt werden. Dies war in Version 4.0FR bereits zuvor präzisiert worden.</li> <li>▪ In der Tabelle 3-1 des Protokolls wurde ein „X“ hinzugefügt, das darauf hinwies, dass eine PK-Probe im Rahmen einer Visite bei einem frühzeitigen Studienabbruch entnommen werden sollte, wie in der Fußnote m und in den Abschnitten 12.5 und 13.5 des Protokolls angegeben. Dies war in Version 4.0FR bereits zuvor korrigiert worden.</li> <li>▪ Präzisierung der Visiten im Rahmen der Verlaufskontrolle für Teilnehmer, die für die Teilnahme an Studie 105 auserwählt wurden, an dieser jedoch nicht teilnahmen. Die vorherige Version des Protokolls beschrieb die Visiten im Rahmen der Verlaufskontrolle für diese Situation nicht. Teilnehmer, die für die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teilnahme an Studie 105 auserwählt wurden, an dieser jedoch aus irgendeinem Grund nicht teilnahmen, sollten die Visite im Rahmen der Verlaufskontrolle und die Langzeit-Verlaufskontrollvisiten wahrnehmen. Dies wurde an folgenden Stellen des Protokolls präzisiert: Abschnitt 2, Tabelle 3-1, Abschnitt 9.1, Tabelle 9-1, und in den Abschnitten 9.1.5, 12.3.2, 13.4.2.3, 13.6 und 13.7.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Der Text des Studienprotokolls im Abschnitt 12.4.1.1 wurde abgeändert, um die Prozedur für das Sammeln, Dokumentieren und die Berichterstattung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) zu präzisieren und mit den Verfahren der Abteilung für globale Patientensicherheit bei Vertex abzugleichen. Es wurde angegeben, dass während der Langzeit-Verlaufskontrollphase alle SUEs und geplanten Krankenhauseinweisungen unabhängig von der Ursache im elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF) festgehalten werden sollten. Von diesen sollten jedoch nur diejenigen SUEs, die nach Meinung des Prüfarztes (möglicherweise) mit der Studienmedikation assoziiert waren, an die Abteilung für globale Patientensicherheit bei Vertex weitergeleitet werden.</li> <li>▪ Der Text des Studienprotokolls im Abschnitt 12.4.2.2 wurde abgeändert, um die Prozedur für das Sammeln, Dokumentieren und die Berichterstattung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) zu präzisieren und mit den Verfahren der Abteilung für globale Patientensicherheit bei Vertex abzugleichen. Es wurde angegeben, dass alle während der Visite zur Verlaufskontrolle auftretenden SUEs unabhängig von der Ursache an die Abteilung für globale Patientensicherheit bei Vertex weitergeleitet werden mussten. Im Gegensatz dazu sollten während der Langzeit-Verlaufskontrollphase auftretenden SUEs nur an die Abteilung für globale Patientensicherheit bei Vertex weitergeleitet werden, wenn sie nach Meinung des Prüfarztes (möglicherweise) mit der Studienmedikation assoziiert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="903 315 1410 712">▪ In Abschnitt 12.5 des Studienprotokolls wurden die Zeitpunkte für die Dokumentation der Verabreichungszeitpunkte der letzten 3 Dosen der Studienmedikation und deren Timing bezüglich der Nahrungsaufnahme derart aktualisiert, dass an den außerplanmäßige PK-Visiten und der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch (zusätzlich zu Tag 15, Wochen 8, 16 und 24) dieselben Daten erfasst werden sollten wie für die PK-Proben an Tag 1.</li> <li data-bbox="903 719 1410 1055">▪ In Abschnitt 15.2.1 des Protokolls sowie an anderen entsprechenden Stellen Änderung des Begriffs „Analysepopulation“ in „Analyseset“ sowie „Intention-to-Treat-Population“ in „Gesamtes Analyseset“, um die Konsistenz mit der ICH E9-Terminologie zu wahren; zudem: Streichung der Voraussetzung des Abschlusses von mindestens 16 Wochen der Behandlung aus der Definition des PPS.</li> <li data-bbox="903 1061 1410 1245">▪ In Abschnitt 15.2.2 des Protokolls wurde klargestellt, dass eine vorherige Teilnahme an VX-770 betreffende Studien nicht bei der Beschreibung und beim Vergleich der Gruppen herangezogen wurde.</li> <li data-bbox="903 1252 1410 1498">▪ In Abschnitt 15.2.3 des Protokolls wurde klargestellt, dass die in den Datentabellen angegebenen individuellen Teilnehmerdaten alle Daten aller Teilnehmer enthalten sollten, die entweder randomisiert worden waren oder mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</li> <li data-bbox="903 1505 1410 1982">▪ In den Abschnitten 15.2.4.1 und 15.2.4.2 wurden zusätzliche Klarstellungen der geplanten Analyse vorgenommen: Das „prognostizierte prozentuale“ FEV<sub>1</sub> sollte in das Mixed-Effects-Modell für die Analyse des primären Endpunktes aufgenommen werden; eine angemessene strukturierte Kovarianzmatrix sollte angenommen werden, wie z.B. eine zusammengesetzte Symmetrie, falls keine Konvergenz für eine unstrukturierte Kovarianzmatrix bestand; Ersetzung von „leichte (mild)“ Mutation durch „nichtschieferwiegende Mutation“; Streichen des Textes bezüglich des Poolings und der Zusammenfassung von Daten nach</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Herkunftsland; für die Analyse der Chloridwerte im Schweiß sowie des CFQ-R sollte eine zusätzliche Adjustierung der Ausgangswerte erfolgen; für die Analyse der Änderungsrate des Gewichtes sollte ein Mixed-Effects-Modell mit Adjustierung nach Alter, Z-Wert des Gewichts und des prognostizierten prozentualen FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn verwendet werden; das Cox-Regressionsmodell für die Analyse der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation sollte nach dem prognostizierten prozentualen FEV<sub>1</sub> adjustiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aufnahme des Wortlauts „oder erhöhtem Schweregrad“ in Abschnitt 15.2.5.1 des Studienprotokolls zur Definition von TEAEs zur Klarstellung und Übereinstimmung mit der Definition unerwünschter Ereignisse aus Abschnitt 12.4.1. Der überarbeitete Satz lautet folgendermaßen: Es werden TEAEs zusammengefasst, definiert als unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum oder erhöhter Schweregrad zum Zeitpunkt oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation während der Verlaufskontrollvisite.</li> <li>▪ Konsolidierung der Appendices C und D in einen einzelnen Appendix (Protokoll, Abschnitt 21, Appendix C: Zusammenfassung der Protokolländerungen) für das zukünftige Management des Dokuments. Zudem wurde in Abschnitt 21 eine Tabelle mit allen vorhergehenden Protokollversionen und Daten hinzugefügt.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männer oder Frauen mit diagnostizierter CF, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chlorid im Schweiß <math>\geq 60</math>mmol/l durch quantitative Pilocarpin-Ionophorese oder 2 CF verursachende Mutationen (sämtliches in der Patientenhistorie dokumentiert)</li> </ul> </li> </ol> <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chronische sinopulomonale Erkrankung</li> </ul> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ gastrointestinale oder den</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ernährungszustand betreffende Anomalien.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Obligates Vorliegen einer G551D-CFTR-Mutation bei mindestens 1 Allel (im zweiten Allel war jede bekannte oder unbekannte Mutation zulässig)</li> <li>3. FEV<sub>1</sub>: 40-90% (inklusive) des erwarteten Normalwertes für das Alter, Geschlecht und die Körpergröße des Patienten (<i>Knudson</i>-Standards, siehe Protokoll, Abschnitt 9.5.3.1 für Details) zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>4. Alter 12 Jahre oder älter zum Zeitpunkt der unterschriebenen Einverständniserklärung und ggf. Datum der Zustimmung durch den Vormund</li> <li>5. Gebärfähige Frauen mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen negativen Serumschwangerschaftstest aufweisen.</li> <li>6. Serumchemie, Hämatologie, Koagulationsparameter und Ergebnisse der Urinanalyse zum Zeitpunkt des Screenings ohne klinisch relevante Anomalien, welche die Studienuntersuchungen nach Meinung des Prüfarztes beeinflussen konnten</li> <li>7. Die Patienten mussten nach Meinung des Prüfarztes in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen des Protokolls zu verstehen und sich an diese zu halten sowie die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschließen können.</li> <li>8. Geschlechtsreife und sexuell aktive Teilnehmer mussten sich an die in Abschnitt 9.5.4.6.2. aufgestellten Vorgaben zur Verhütung halten.</li> <li>9. Unterschriebene Einverständniserklärung und ggf. Zustimmung durch den Vormund</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustände in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen können</li> <li>2. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Therapieänderungen (inklusive Antibiotika) bei Atemwegserkrankungen</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die vorhaben, schwanger zu werden oder nicht willens sind, sich an die in Abschnitt 9.5.4.6.2. definierten Vorgaben zur Verhütung zu halten</li> <li>4. Hämoglobin &lt;10g/dl zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>5. Anomale Leberfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als <math>\geq 3</math> x die obere Normalgrenze (engl. <i>upper limit of normal</i>, ULN) von 3 oder mehr der folgenden Parameter: Aspartat-Transaminase (AST) im Serum, Alanin-Transaminase (ALT) im Serum, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), alkalische Phosphatase im Serum, Gesamtbilirubin</li> <li>6. Anomale Nierenfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als Kreatinin-Clearance &lt;89ml/min/1,74 m<sup>2</sup> mittels der <i>Counahan-Barratt</i>-Gleichung (bei Teilnehmern zwischen 12 und 17 Jahren) oder &lt;50ml/min mittels der <i>Cockcroft-Gault</i>-Gleichung (bei Teilnehmern ab 18 Jahren)</li> <li>7. Verlängertes QT/QTc-Intervall mit Korrektur nach Fridericia (QTcF) &gt;450ms in der Patientenhistorie oder QTcF &gt;450ms zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>8. Hämatologische oder Festorgan-Transplantation in der Patientenhistorie</li> <li>9. Missbrauch von Alkohol, Medikamenten oder illegalen Drogen innerhalb von 1 Jahr vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation)</li> <li>10. Kolonisierung von Mikroorganismen zum Zeitpunkt des Screenings, die mit einer besonders schnellen Verschlechterung der Atemfunktion assoziiert sind (z. B. <i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, and <i>M. abscessus</i>)</li> <li>11. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. Eine Washout-Phase von <math>\geq 5</math> terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanz oder 30 Tage mussten vor dem Screening vergangen sein, je nachdem, welche Zeitspanne länger war. Patienten, die an</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer vorhergehenden VX-770-Studie teilgenommen hatten, waren geeignet, sofern sie die Kriterien für den Studieneintritt erfüllten. Patienten, welche diese Studie nach der Randomisierung abgebrochen hatten, durften nicht erneut rekrutiert werden.</p> <p>12. Jegliche „nicht mit CF assoziierte“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schweres oder nicht schweres) Leiden (z. B. Gastroenteritis).</p> <p>13. Behandlung mit inhalierter hypertotonischer Salintherapie (Patienten, welche die Behandlung mit der inhalierten hypertotonischen Salintherapie abbrachen waren diese Studie geeignet, falls sie eine Washout-Phase von 4 Wochen vor Tag 1 [erste Dosis der Studienmedikation] vorwiesen).</p> <p>14. Gleichzeitige Verwendung von Inhibitoren oder Aktivatoren von CYP3A4, inklusive Medikation auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) und/oder Grapefruits oder Grapefruitsaft. Die Patienten mussten die Einnahme dieser Substanzen 14 Tage vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) abgebrochen haben und auf die Einnahme derselben bis zu Woche 48 oder bis zur Visite bei einem etwaigen vorzeitigen Studienabbruch verzichten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 52 internationalen Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Tschechien und den USA durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten erhielten entweder 150mg an VX-770 oder Placebo als orale Medikation im Dosierungsschema q12h für bis zu 48 Wochen.</p> <p>Weitere Richtlinien für die Einnahme und das Management der Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verabreichung der Studienmedikation alle 12 Stunden (Dosierungsschema q12h)</li> <li>▪ Es wurde empfohlen, diese Dosis etwa 30 Minuten nach einer Standardmahlzeit oder einem Snack für zystische Fibrose (hochkalorisch und fettreich) einzunehmen.</li> <li>▪ Falls möglich sollten die Patienten die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation jeden Tag zum selben Zeitpunkt einnehmen. Die morgendliche Dosis sollte z. B. jeden Morgen um 8:00 Uhr und die abendliche Dosis jeden Abend um 20:00 Uhr eingenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hatte, sich aber innerhalb von 0 bis 6 Stunden (bevor die Hälfte der Zeit zwischen 2 Dosen verstrichen war) an die Einnahme erinnerte, so sollte diese Dosis nach einer Standardmahlzeit oder einem Snack für zystische Fibrose (hochkalorisch und fettreich) eingenommen werden und der normale Dosierungsplan fortgesetzt werden.</li> <li>○ Falls ein Patient die Einnahme einer Dosis vergessen hatte, sich aber innerhalb von 6 bis 2 an die Einnahme erinnerte, so sollte diese Dosis übersprungen werden und für die folgende Dosis der normale Dosierungsplan fortgesetzt werden.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zur Visite an Tag 1 wurden alle Patienten für 1 Stunde nach Einnahme der morgendlichen Dosis der Studienmedikation observiert.</li> <li>▪ Tage, an denen mehrere PK-Proben gesammelt wurden (Visiten an Tag 1 und in Woche 24) sollten die Patienten für mindestens 3,5 Stunden vor der am Studienzentrum bereitgestellten Standardmahlzeit oder Snack für zystische Fibrose (hochkalorisch und fettreich) fasten. Diese Mahlzeit oder Snack wurde 30 Minuten vor Verabreichung der Studienmedikation bereitgestellt. Es wurde empfohlen, diese innerhalb von 30 Minuten zu verspeisen. Der Zeitpunkt und die Menge der verzehrten Mahlzeit bzw. des Snacks wurden zusammen mit dem Zeitpunkt der Doseinnahme dokumentiert.</li> <li>▪ An anderen Visiten innerhalb der Behandlungsphase (d. h. an Tag 15 sowie in Woche 8 und 16) und der Erweiterungsphase (d. h. Woche 32 und 40) wurde die morgendliche Dosis im jeweiligen Studienzentrum nach der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Durchführung der vor der Dosiseinnahme stattfindenden Untersuchungen eingenommen. Eine Standardmahlzeit oder Snack für zystische Fibrose (hochkalorisch und fettreich) wurde am jeweiligen Studienzentrum etwa 30 Minuten vor Einnahme der Studienmedikation bereitgestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zur Visite in Woche 48 wurde KEINE morgendliche Dosis verabreicht. Die letzte Dosis der Studienmedikation war die abendliche Dosis am Tag vor der Visite in Woche 48. Bei Patienten, die in Studie 105 aufgenommen wurden, wurden die Untersuchungen für die Woche 48 vor Einnahme der ersten Dosis von VX-770 im Rahmen der Studie 105 durchgeführt.</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</b> Absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom geschätzten Standardwert) relativ zum Ausgangswert (Baseline) bis Woche 24</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub>% relativ zum Ausgangswert (Baseline) bis Woche 48</li> <li>▪ Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb der Wochen 24 und 48</li> <li>▪ Respiratorische Symptome innerhalb der Wochen 24 und 48 aus Patientenberichten, gemessen anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-revised (CFQ-R). Dieser quantifiziert den Effekt von mit CF assoziierten Symptomen auf die Lebensqualität der Patienten mithilfe einer 100 Punkte-Skala, wobei höhere Werte einem geringen Effekt entsprechen und einen geringeren klinischen Unterschied bedeuten.</li> <li>▪ Veränderung der Lebensqualität anhand der Punktzahl des EQ-5D</li> <li>▪ Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert nach 24 und 48 Wochen</li> <li>▪ Veränderung der Chloridkonzentration (als Maß für die Funktionsfähigkeit der CFTR-Kanäle) im Schweiß relativ zum Ausgangswert innerhalb der Wochen 24</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 48</p> <p><b>Tertiäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzahl und Dauer der pulmonalen Exazerbationen</li> <li>▪ Gesamtzahl der Tage mit Krankenhausaufenthalt aufgrund von pulmonalen Exazerbationen</li> <li>▪ Notwendigkeit einer Therapie mit Antibiotika aufgrund sinopulmonaler Symptome oder Beschwerden</li> </ul> <p><b>Sicherheit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erhebung der Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignissen und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</li> <li>▪ Dokumentation anomaler Laborwerte (Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinalysen)</li> <li>▪ Erstellung standardisierter Elektrokardiogramme (EKGs)</li> <li>▪ Ambulantes EKG-Monitoring</li> <li>▪ Erhebung der Vitalparameter</li> <li>▪ Körperliche Untersuchungen</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abänderung des sekundären Studienziels: Beurteilung der Sicherheit von VX-770 sowohl nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen (ursprüngliches Ziel) als auch nach 48 Wochen (hinzugefügt) zur Auswertung der weiteren Sicherheitsdaten aus der Erweiterungsphase.</li> <li>▪ Einführung eines sekundären Studienziels: „Beurteilung der Wirksamkeit von VX-770 nach einer Behandlungsdauer von 48 Wochen bei Teilnehmern mit CF und einer G551D-CFTR-Mutation auf mindestens 1 Allel“ zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770.</li> <li>▪ Einführung eines sekundären Endpunktes: „Absolute Veränderung des vorhergesagten FEV<sub>1</sub> vom Ausgangswert bis zu Woche 48“ zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770.</li> <li>▪ Abänderung des tertiären Endpunktes „Behandlung mit intravenösen (IV) Antibiotika“ in „Behandlung mit neuen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder veränderten Antibiotika bei sinopulmonalen Zeichen/Symptomen“.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einführung einer Analyse der sekundären und tertiären Endpunkte in Woche 48 zur Auswertung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770.</li> <li>▪ Einführung eines explorativen Endpunktes: „Blut aus Proben für die Untersuchung von Entzündungsmediatoren sollte für eventuelle zukünftige Proteomanalysen eingelagert werden (optional)“.</li> </ul>
7	Fallzahl	<p>Insgesamt wurden 167 Patienten randomisiert:</p> <p>83 Patienten in den Placebo-Studienarm, 84 Patienten in den VX-770-Studienarm</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde geplant, wenigstens 80 Patienten mit einer G551D-Mutatuin in mindestens 1 Allel des CFTR-Gens in die vorliegende Studie einzuschließen.</p> <p>Unter der Annahme dieser 80 in die beiden Studienarme randomisierten Patienten und einer gemeinsamen Standardabweichung von 7% ergab ein zweiseitiger t-Test mit einem Signifikanzniveau <math>\alpha=0,05</math> eine Teststärke von 81%, einen absoluten Unterschied von 4,5% bezüglich des Anteils FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert zwischen VX-770 und Placebo zu detektieren, bzw. eine Teststärke von 96%, einen absoluten Unterschied von 6,0% zwischen VX-770 und Placebo zu detektieren.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen:</b></p> <p>Es wurden zwei Sicherheitsgutachten durch das DMC durchgeführt.</p> <p>Das DMC begutachtete dabei die Sicherheit, nachdem 20 Patienten 8 Behandlungswochen abgeschlossen hatten, und ein weiteres Mal nach 24 Behandlungswochen. Die erste Begutachtung wurde am 11. Februar 2010 abgeschlossen, die zweite am 15. Juli 2010.</p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von unverblindeten Sicherheitsdaten und supportiven Daten für die Patientensicherheit beurteilt. An sämtlichen geplanten Zeitpunkten wurden ausschließlich deskriptive Analysen durchgeführt ohne formale Tests zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In beiden Fällen wurde vom DMC die Empfehlung ausgesprochen, die Studie ohne</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Änderungen fortzusetzen.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachweis der Schwangerschaft eines weiblichen Patienten oder des weiblichen Partners eines männlichen Patienten</li> <li>▪ Entblindung der Zuteilung der Studienbehandlung für den Patienten, das Personal des Studienzentrums oder das Personal bei Vertex</li> <li>▪ Auftreten einer Arrhythmie oder einer Koduktanzanomalie bei einem Patienten, inklusive (aber nicht begrenzt auf) ein verlängertes QTcF-Intervall mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 oder mehr</li> <li>▪ Auftreten von erhöhten Werten für Alanin-Transaminase (ALT), Aspartat-Transaminase (AST) von &gt;8 x ULN oder ALT oder AST &gt;5 x ULN für mehr als 2 Wochen oder Gesamtbilirubin &gt;2 x ULN und/oder klinischer Ikterus zusammen mit ALT und AST &gt;3 x ULN</li> <li>▪ Keine überzeugende alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis, Alkoholabusus) für erhöhte Transaminasewerte, unabhängig von einer Verbesserung der ALT- oder AST-Werte</li> </ul>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungslisten wurden von Vertex mithilfe der Software SAS, Version 9.13 generiert (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina, USA).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, stratifiziert nach Alter (<18 vs. ≥18 Jahre) sowie nach dem zum Zeitpunkt des Screenings erhobenen FEV <sub>1</sub> (<70% vs. ≥70% des prognostizierten Normalwerts). Es fand keine Stratifikation nach dem Studienzentrum statt.
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	<p>Der Randomisierungscode wurde von Vertex generiert. Zur Wahrung der Integrität der Verblindung wurden 2 Biostatistiker in die Randomisierungsprozedur eingeschlossen: ein mit der Studie assoziierter Biostatistiker, der dem Behandlungscode gegenüber verblindet war sowie ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht an der Studie beteiligt war.</p> <p>Der mit der Studie assoziierte Biostatistiker erzeugte die Randomisierungsspezifikation und einen Dummy-Randomisierungscode, welche vom unverblindeten Biostatistiker</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>begutachtet und abgenommen wurden. Nach der Abnahme erzeugte der unverblindete Biostatistiker die letztendliche (produktive) Randomisierungsliste, die an das interaktive Sprach- bzw. Webdialogsystem (IVRS bzw. IWRS) weitergeleitet wurde.</p> <p>Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste (in einem versiegelten Umschlag, bei dem eine Manipulation erkennbar gewesen wäre) wurde bei Vertex archiviert.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p><b>Zuteilung:</b> siehe Punkt 9</p>
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<p>Sowohl die Studienteilnehmer, das Personal am jeweiligen Studienzentrum, die Prüfarzte, der Studienmonitor sowie das Studienteam bei Vertex waren verblindet, mit folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jegliches Personal am jeweiligen Studienzentrum, das über die entsprechende Information verfügen musste, um die Sicherheit des Teilnehmers im Fall eines lebensbedrohlichen medizinischen Notfalls zu gewährleisten (siehe Studienprotokoll, Abschnitt 9.4.6.1)</li> <li>▪ Jegliches Personal am jeweiligen Studienzentrum, das über die entsprechende Information verfügen musste, um die Sicherheit des Teilnehmers und deren Fötus im Fall einer Schwangerschaft zu gewährleisten (siehe Studienprotokoll, Abschnitt 9.4.6.1)</li> <li>▪ Das Personal der Abteilung Global Patient Safety and Regulatory Affairs bei Vertex gemäß der Bearbeitungsregularien von SUEs</li> <li>▪ Der unverblindete Statistiker, der nicht zum Studienteam gehörte, zur Erzeugung der letztendlichen (produktiven) Randomisierungsliste</li> <li>▪ Der Lieferant des IVRS/IWRS</li> <li>▪ Die klinische Versorgungskette bei Vertex</li> <li>▪ Das Komitee für Datenmonitoring (DMC)</li> <li>▪ Der für das DMC arbeitende Dienstleister für die unverblindete Analyse</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das mit der Messung des Schweißchlorids betraute Laborpersonal sowie der diese Messungen begutachtende Monitor waren gegenüber den Schweißchloridwerten unverblindet, der Zuteilung der Interventionen gegenüber jedoch verblindet.</p> <p>Das Laborpersonal der Abteilung Drug Metabolism and Pharmacokinetics bei Vertex oder deren Vertreter waren gegenüber den Ergebnissen der Bioanalysen unverblindet, um die PK-Proben auswerten zu können, der Zuteilung der Interventionen gegenüber blieben sie jedoch verblindet. Ein nicht mit dem Studienablauf assoziierter Pharmakologe begutachtete die Ergebnisse der Bioanalysen dauerhaft, dieser verblieb jedoch gegenüber der Identität der Teilnehmer in der klinischen Datenbank verblindet (d. h. gegenüber der spezifischen Teilnehmernummer und der zugewiesenen Behandlung).</p> <p>Weder die Teilnehmer noch deren Eltern/Betreuer sollten während der Behandlungs- und Erweiterungsphase (bis Woche 48) über die studienbezogenen spirometrischen Ergebnisse in Kenntnis gesetzt werden.</p> <p><b>Entblindung individueller Teilnehmer</b></p> <p>Über das IVRS/IWRS stand dem Personal des Studienzentrums sowie Vertex im Notfall die Möglichkeit zur Verfügung, im Notfall eine Entschlüsselung der studienbezogenen Codes vorzunehmen. Dieses System war im Studienverlauf 24 Stunden am Tag und 7 Tage der Woche verfügbar.</p> <p>Im Falle einer Codeentschlüsselung musste der Prüfarzt oder dessen Vertreter den medizinischen Monitor bei Vertex über das <i>Emergency Clinical Service Call Center</i> bei Vertex vor der Entblindung kontaktieren; aus Sicherheitsgründen konnte der Prüfarzt die Entblindung im Notfall jedoch auch unabhängig vornehmen. Details zur Kontaktaufnahme mit dem <i>Emergency Clinical Service Call Center</i> bei Vertex waren dem Referenzhandbuch der Studie zu entnehmen.</p> <p>Zusätzlich konnte Vertex die Entblindung individueller Teilnehmer aus Sicherheitsgründen jederzeit vornehmen.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p><b>VX-770:</b> Je 150mg VX-770 als...</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blaue, wachsfreie Filmtabletten zur</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<p>oralen Einnahme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blaue Filmtabletten mit Wachs zur oralen Einnahme</li> </ul> <p><b>VX-770 Placebo:</b> Je 0mg VX-770 als...</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blaue, wachsfreie Filmtabletten zur oralen Einnahme</li> <li>▪ Blaue Filmtabletten mit Wachs zur oralen Einnahme</li> </ul> <p>Sowohl VX-770 als auch VX-770 Placebo wurden als 150mg ausgezeichnete Tabletten verpackt geliefert.</p> <p><b>Beschreibung der im Rahmen der Studie verabreichten Interventionen</b></p> <table border="1" data-bbox="906 745 1374 958"> <thead> <tr> <th>Name der Medikation/ Hersteller</th> <th>Darreichungsform/ Einnahme</th> <th>Dosierung</th> <th>Verpackung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VX-770 Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex</td> <td>Blaue, wachsfreie Filmtablette / oral</td> <td>150mg VX-770</td> <td>Lieferung als 150mg Tabletten</td> </tr> <tr> <td>VX-770 Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex</td> <td>Blaue Filmtablette mit Wachs/ oral</td> <td>150mg VX-770</td> <td>Lieferung als 150mg Tabletten</td> </tr> <tr> <td>VX-770 Placebo Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex</td> <td>Blaue, wachsfreie Filmtablette / oral</td> <td>0mg VX-770</td> <td>Lieferung als 150mg Tabletten</td> </tr> <tr> <td>VX-770 Placebo Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex</td> <td>Blaue Filmtablette mit Wachs/ oral</td> <td>0mg VX-770</td> <td>Lieferung als 150mg Tabletten</td> </tr> </tbody> </table>	Name der Medikation/ Hersteller	Darreichungsform/ Einnahme	Dosierung	Verpackung	VX-770 Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex	Blaue, wachsfreie Filmtablette / oral	150mg VX-770	Lieferung als 150mg Tabletten	VX-770 Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex	Blaue Filmtablette mit Wachs/ oral	150mg VX-770	Lieferung als 150mg Tabletten	VX-770 Placebo Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex	Blaue, wachsfreie Filmtablette / oral	0mg VX-770	Lieferung als 150mg Tabletten	VX-770 Placebo Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex	Blaue Filmtablette mit Wachs/ oral	0mg VX-770	Lieferung als 150mg Tabletten
Name der Medikation/ Hersteller	Darreichungsform/ Einnahme	Dosierung	Verpackung																			
VX-770 Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex	Blaue, wachsfreie Filmtablette / oral	150mg VX-770	Lieferung als 150mg Tabletten																			
VX-770 Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex	Blaue Filmtablette mit Wachs/ oral	150mg VX-770	Lieferung als 150mg Tabletten																			
VX-770 Placebo Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex	Blaue, wachsfreie Filmtablette / oral	0mg VX-770	Lieferung als 150mg Tabletten																			
VX-770 Placebo Pathecon Incorporated (Cincinnati, Ohio, USA) für Vertex	Blaue Filmtablette mit Wachs/ oral	0mg VX-770	Lieferung als 150mg Tabletten																			
<b>12</b>	Statistische Methoden																					
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Im statistischen Analyseplan (SAP) wurden folgende Analysesets definiert:</p> <p><b>Full Analysis Set (FAS):</b> Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. VX-770 oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie randomisiert“, d. h. dass die Patienten entsprechend dem Studienarm analysiert wurden, in den sie randomisiert worden waren, nicht nach der eigentlich erhaltenen Medikation. Alle Analysen außer der Sicherheitsanalysen erfolgten anhand des FAS.</p> <p><b>Per Protocol Set (PPS):</b> Für das PPS bestanden unterschiedliche Definitionen für die Analyse in Woche 24 und Woche 48. Es bestand aus allen Patienten im FAS ohne schwerwiegende Protokollverletzungen, die mindestens 80% an Compliance bezüglich der Studienmedikation aufwiesen und mindestens 80% der Analysephase abgeschlossen hatten. Aus der Analyse in Woche 24 wurden diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV<sub>1</sub>-Messung verzeichneten und die keine Messung des FEV<sub>1</sub> in Woche 24 aufwiesen. Aus der Analyse in Woche 48 wurden</p>																				

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV<sub>1</sub>-Messung verzeichneten.</p> <p>Schwerwiegende Protokollverletzungen waren definiert als solche, die einen substanziellen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit haben würden.</p> <p>Die Analyse des PPS wurde für den primären und die sekundären Endpunkte durchgeführt, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung für die Wirksamkeit in Woche 24 und Woche 48 ziehen zu können.</p> <p><b>Safety Set:</b></p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. VX-770 oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie behandelt“, d. h. dass die Patienten nach der eigentlich erhalten Medikation analysiert wurden, nicht entsprechend dem Studienarm, in den sie randomisiert worden waren.</p> <p><b>Statistischer Analyseplan:</b></p> <p>Die primäre Analyse basierte auf einem Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen. Der primäre Endpunkt sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden mittels der folgenden mehrschrittigen Gatekeeping-Prozedur analysiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Testen des primären Wirksamkeitsempfindendes auf einem Signifikanzniveau von <math>\alpha=0,05</math></li> <li>2. Falls aus 1 ein signifikantes Testergebnis resultierte, so wurden die absolute Veränderung der Punktzahl im CFQ-R (Untergruppe „Respiration“) sowie die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24 relativ zu den jeweiligen Ausgangswerten mittels der schrittweisen Prozedur von Hochberg auf einem Signifikanzniveau von <math>\alpha=0,05</math> analysiert.</li> <li>3. Falls aus 2 ein signifikantes Testergebnis resultierte, so wurde die Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 48 sowie die Veränderung des Körpergewichts bis zu Woche 48 relativ zum Ausgangswert mittels der schrittweisen Prozedur von Hochberg auf einem Signifikanzniveau von <math>\alpha=0,05</math> analysiert.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Veränderung des FEV<sub>1</sub> relativ zum Ausgangswert bis Tag 15 wurde mithilfe linearer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der Visite an Tag 15 bestimmt.</p> <p>Die Veränderung des Gewichts relativ zum Ausgangswert wurde mittels eines linearen Modells mit gemischten Effekten analysiert.</p> <p>Zur Untersuchung der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation wurden Cox-Regression sowie Kaplan-Meier-Kurven berechnet.</p> <p>Für die Laborwerte der Serumchemie, Hämatologie, für die Vitalparameter und EKGs wurden deskriptive Statistiken anhand der erhobenen Rohdaten angefertigt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsparameter:</b></p> <p>Für die folgenden Subgruppen fanden dieselben Analysen wie für die primäre Analyse statt (ohne Sensitivitätsanalysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter zu Studienbeginn (&lt;18 und ≥18 Jahre)</li> <li>▪ Schweregrad des FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (&lt;70% und ≥70% des erwarteten Normalwerts)</li> <li>▪ Geschlecht (weiblich und männlich)</li> <li>▪ Geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien)</li> </ul> <p>Sämtliche Subgruppenanalysen wurden lediglich anhand des FAS vorgenommen.</p> <p><b>Subgruppenanalysen für die sekundären Wirksamkeitsparameter:</b></p> <p>Für die Subgruppenanalysen der wichtigsten sekundären Parameter wurden dieselben Analysen wie für die primären Analysen der wichtigsten sekundären Parameter durchgeführt.</p> <p>Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für die primären Analysen der absoluten Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 48, des FEV<sub>1</sub>% bis Woche 48, des Gewichts in Woche 24 und der gepoolten CFQ-R-Punktzahl im Unterbereich „Respiration“ bis Woche 48 jeweils relativ zum Ausgangswert vorgenommen.</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden dazu verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter zu Studienbeginn (&lt;18 und ≥18</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schweregrad des FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (&lt;70% und ≥70% des erwarteten Normalwerts)</li> <li>▪ Geschlecht (weiblich und männlich)</li> <li>▪ Geografische Region (Nordamerika, Europa und Australien)</li> </ul> <p>Es wurden keine Subgruppenanalysen bezüglich der Sensitivitätsanalysen der wichtigsten sekundären Parameter durchgeführt, genauso wenig wie für alternative Analysesets.</p>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Insgesamt wurden an 65 internationalen Studienzentren 167 Probanden eingeschlossen.</p> <p><b>a) Randomisierung (167 Probanden)</b></p> <p>84 Probanden wurden in den mit VX-770 behandelten Studienarm aufgenommen, 83 Probanden in den mit Placebo behandelten Studienarm.</p> <p>6 Probanden (1 aus dem mit VX-770 behandelten Studienarm, 6 aus dem mit Placebo behandelten Studienarm) brachen die Studie vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation ab.</p> <p><b>b) Erhalt der Interventionen (161 Probanden)</b></p> <p>83 Probanden wurden mit 150mg VX-770 behandelt, 78 Probanden wurden mit Placebo behandelt.</p> <p>Die Behandlung mit VX-770 bis Woche 24 wurde von 80 (96,4%) der Probanden abgeschlossen.</p> <p>Die Behandlung mit Placebo bis Woche 24 wurde von 71 (91,0%) der Probanden abgeschlossen.</p> <p><b>c) Analyse des primären Zielkriteriums</b></p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b>Beginn der Studie:</b> 10. Juni 2009 (Datum der ersten unterschriebenen Einverständniserklärung)</p> <p><b>Screeningphase:</b> Tage -35 bis -15</p> <p><b>Einlaufphase:</b> Tag -14 bis -1</p> <p><b>Behandlungsphase:</b> Tag 1 bis Woche 24</p> <p><b>Erweiterungsphase:</b> Woche 25 bis Woche 48</p> <p><b>Verlaufskontrollphase:</b> Alle Patienten, die nicht in die Open-Label-Studie VX08-770-105 eingingen, mussten eine Verlaufskontrollvisite 4 Wochen [<math>\pm 7</math> Tage] nach Einnahme der letzten Studienmedikation wahrnehmen und waren Teil der Verlaufskontrolle für 2 Jahre nach Einnahme der letzten Studienmedikation.</p> <p><b>Ende der Studie:</b> 11. Januar 2011 (Datum der letzten abgeschlossenen Visite in Woche 48)</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig nach der letzten abgeschlossenen Visite in Woche 48.

**a: nach CONSORT 2010.**

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

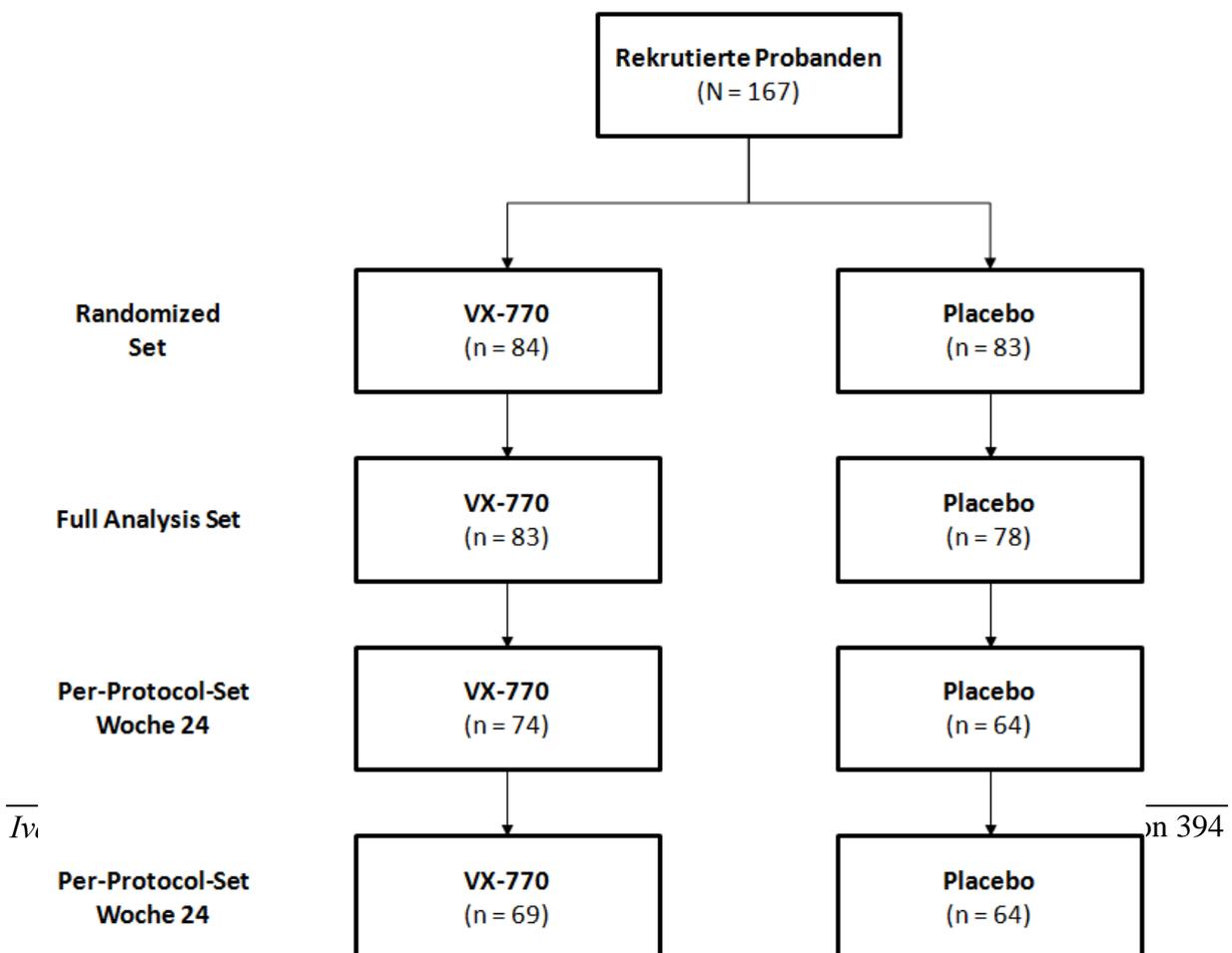


Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX08-770-103

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b><u>Studienteil A</u></b></p> <p><b>Primäres Studienziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung der Pharmakokinetik einer oral verabreichten Einzeldosis VX-770 bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen</li> </ul> <p><b>Sekundäre Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung der Pharmakokinetik der Metaboliten M1 und M6 einer oral verabreichten Einzeldosis VX-770 bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen, falls möglich</li> <li>▪ Beurteilung der Sicherheit einer oral verabreichten Einzeldosis VX-770 bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen</li> </ul> <p><b><u>Studienteil B</u></b></p> <p><b>Primäres Studienziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung der Wirksamkeit von VX-770 nach 24 Behandlungswochen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen</li> </ul> <p><b>Sekundäre Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung der Wirksamkeit von VX-770 nach 24 Behandlungswochen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen</li> <li>▪ Untersuchung der Wirksamkeit von VX-770 nach 48 Behandlungswochen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Tertiäres Studienziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untersuchung der Pharmakokinetik der Metaboliten M1 und M6 nach oral verabreichten Mehrfachdosen von VX-770 bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen, falls möglich</li> </ul> <p><b>Andere Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beurteilung der Machbarkeit von „multiple breath washout“-Messungen im Rahmen einer Interventionsstudie bei jungen Kindern</li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie in zwei Teilen bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, welche die G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen.</p> <p>Es sollten mindestens 8 Teilnehmer [von denen 3 Teilnehmer ein Alter zwischen 6 und 8 Jahren aufweisen mussten] in Studienteil A und mindestens 30 Teilnehmer [von denen 20 Teilnehmer ein FEV<sub>1</sub> von <math>\leq 90\%</math> des erwarteten Normalwerts aufweisen mussten] in Studienteil B eingeschlossen werden.</p> <p>Zuteilungsverhältnis (nur relevant für Studienteil B):</p> <p>Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 in die mit 100mg VX-770 und Placebo behandelten Studienarme randomisiert.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde insgesamt 6 Mal abgeändert, es wurde 1 Addendum eingeführt, und es wurden 5 administrative Schreiben vor der Sperre der Datenbank formuliert.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 1 vom 04. Februar 2009</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aufnahme einer 24-wöchigen Erweiterungsphase für Studienteil B, resultierend in einer Studiengesamtdauer von 48 Wochen zur Erhebung weiterer Sicherheitsdaten zu VX-770 über eine längere Behandlungsdauer und zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einnahme der</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation (VX-770 oder Placebo), weiterhin gemäß Randomisierung von Tag 1 der Behandlungsphase des Studienteils B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Visiten in den Wochen 32, 40 und 48 des Studienteils B</li> <li>○ Telefonischer Kontakt in den Wochen 28, 36 und 44 des Studienteils B</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung des sekundären Studienziels in Studienteil B zur Beurteilung der Sicherheit von VX-770 sowohl nach 24 Wochen (ursprüngliches Ziel) als auch nach 48 Wochen (hinzugefügt) der Behandlung zur Analyse weiterer Sicherheitsdaten, die in der Erweiterungsphase gesammelt wurden</li> <li>▪ Aufnahme eines weiteres sekundären Studienziels in Studienteil B: „Beurteilung der Wirksamkeit von VX-770 nach 48 Behandlungswochen bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die eine G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen“ zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770</li> <li>▪ Aufnahme eines weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunktes: „Absolute Veränderung des geschätzten FEV<sub>1</sub> relativ zum Ausgangswert bis zu Woche 48“ zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770</li> <li>▪ Änderung des tertiären Endpunkts „Therapie mit intravenösen Antibiotika“ in „Therapie mit neuen oder anderen Antibiotika gegen sinopulmonale Symptome und Beschwerden“</li> <li>▪ Aufnahme der Analyse der sekundären und tertiären Endpunkte aus Studienteil B in Woche 48 zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770</li> <li>▪ Aufnahme der Option einer Teilnahme an Studie 105 (Open-Label Studie zur Beurteilung der Langzeitsicherheit der Behandlung mit VX-770) für Patienten, die 48 Behandlungswochen in Studienteil B abgeschlossen haben</li> <li>▪ Klarstellung, welche der Patienten aus Studienteil B eine posttherapeutische Verlaufskontrollvisite (4 Wochen [<math>\pm</math>7 Tage] nach Einnahme der letzten Dosis</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Studienmedikation) sowie die Langzeit-Verlaufskontrollvisiten (für 2 Jahre nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation) wahrnehmen sollten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aufnahme einer ambulanten EKG-Beobachtung als zusätzlicher Sicherheitsparameter des Studienteils B</li> <li>▪ Verlängerung der empfohlenen Dauer, während derer ein Patient unter einem stabilen Therapieregime und Medikamentenrestriktionen im Rahmen der Erweiterungsphase in Studienteil B verbleiben sollte, um verzerrende Faktoren in der Erweiterungsphase zu limitieren</li> <li>▪ Klarstellung, dass Patienten bezüglich ihrer studienbezogenen spirometrischen Ergebnisse im Studienverlauf verblindet bleiben sollten</li> <li>▪ Änderung der Definition pulmonaler Exazerbationen zur besseren Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien</li> <li>▪ Klarstellung, dass sich Patienten, deren Gebärfähigkeit sich im Studienverlauf einstellte, an die im Rahmen der Studie definierten empfängnisverhütenden Maßnahmen halten mussten</li> <li>▪ Änderung der vollständigen körperlichen Untersuchung zu der Visite an Tag -14 des Studienteils B (während der Einlaufphase) in eine abgekürzte körperliche Untersuchung, sowie Änderung der abgekürzten körperlichen Untersuchung zur Visite an Tag 1 des Studienteils B in eine vollständige körperliche Untersuchung</li> <li>▪ Änderung der Dauer, während derer ein Patient im Studienteil B keine „nicht mit CF assoziierte“ Erkrankung (Ausschlusskriterium 12) aufweisen durfte, von 6 auf 2 Wochen, um das Risiko von Screeningfehlern aufgrund interkurrenter Erkrankungen zu minimieren und gleichzeitig ein adäquates Zeitintervall nicht mit CF assoziierter klinischer Stabilität vor Beginn der Behandlungsphase zu gewährleisten</li> <li>▪ Streichen redundanter Ausschlusskriterien bezüglich der veränderten Antibiotikatherapie gegen pulmonale Exazerbationen in</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteil B</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aufstellung zusätzlicher Details zum statistischen Analyseplan in Studienteil B</li> <li>▪ Klarstellung des Zeitintervalls für Studienteil B, in dem relevante Angaben zur Patientenhistorie, zu vorherigen oder begleitenden medikamentösen Therapien und unerwünschten Ereignissen gesammelt werden sollten</li> </ul> <p>Zusätzliche länderspezifische Änderungen des Studienprotokolls, Version 2.0FR vom 12. August 2009:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktualisierung des Kriteriums für einen Studienabbruch auf Patienten mit Arrhythmien oder Konduktanzanomalien mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 oder mehr, inklusive, aber nicht beschränkt auf ein verlängertes QTcF-Intervall</li> <li>▪ Aufforderung an die Prüfarzte, EKGs so schnell wie möglich auf Anomalien hin zu prüfen</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 2 vom 24. April 2009</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erhöhung der Obergrenze für ein geeignetes FEV<sub>1</sub> auf 105% des erwarteten Normalwertes (Einschlusskriterium 3 für Studienteile A und B), um einer Überschätzung des prozentualen FEV<sub>1</sub> mittels der Knudson-Standards bei Teilnehmern zwischen 6 und 11 Jahren (siehe Abschnitt 9.2.2 des Studienprotokolls) entgegen zu wirken.</li> <li>○ Streichen der Voraussetzung eines negativen Urinschwangerschaftstests vor der Randomisierung an Tag 1 (Einschlusskriterium 6 für Studienteile A und B) sowie Änderung der Voraussetzung eines negativen Schwangerschaftstests von Tag 1 zu Tag -14 für Teilnehmer aus Studienteil A, die an Studienteil B (Einschlusskriterium 1) teilnehmen wollten, um den Studienzentren zu ermöglichen, eine Teilnehmerin vor der Visite an Tag 1 zu randomisieren und dessen Studienmedikation vorzubereiten. Die Teilnehmerin musste dennoch</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>an Tag 1 einen negativen Urinschwangerschaftstest vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verkürzung der Dauer, während derer ein Teilnehmer keine akuten respiratorischen oder pulmonalen Exazerbationen oder Änderungen der Therapie der Atemerkkrankung vor Tag 1 der Studie aufweisen durfte (Ausschlusskriterium 1 für Teilnehmer aus Studienteil A, die an Studienteil B teilnehmen wollten und Ausschlusskriterium 2 für nur an Studienteil B teilnehmende Patienten), um das Risiko eines Screeningfehlers aufgrund interkurrenter Erkrankungen zu minimieren und gleichzeitig ein adäquates Intervall klinischer Stabilität vor Beginn der Behandlungsphase zu gewährleisten.</li> <li>○ Verkürzung der Washout-Phase zwischen dem Abbruch einer hypertonen Salintherapie an Tag 1 dieser Studie von 6 auf 4 Wochen (Ausschlusskriterium 13 für an Studienteil A teilnehmende Patienten, Ausschlusskriterium 8 für Teilnehmer aus Studienteil A die an Studienteil B teilnehmen wollten, Ausschlusskriterium 12 für nur an Studienteil B teilnehmende Patienten), um den Prüfern die Gelegenheit zu geben, den Abbruch der hypertonen Salintherapie und die assoziierten Risiken als studienbezogene Prozedur im Rahmen der Beschaffung der Einwilligungserklärung zu diskutieren.</li> <li>○ Angabe, dass auch QTcF&gt;450ms zum Zeitpunkt des Screenings Teilnehmer ausschloss (Ausschlusskriterium 7 für Teilnehmer aus Studienteilen A und B), um das Risiko des Einschlusses von Patienten mit einer verborgenen QTc-Intervallverlängerung zu minimieren.</li> <li>○ Streichen von „ODER Natriumkonzentration im Schweiß von <math>\geq 60</math>mmol/l in zumindest einer Messung“ (Einschlusskriterium 1 für</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>an Studienteil A und lediglich an Studienteil B teilnehmende Patienten), weil dieser Wert alleine keine akzeptierte Größe für die Diagnose der CF darstellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Terminierung der Visite an Tag -14 ohne Bestätigung der klinischen Labor- und EKG-Ergebnisse wurde zugelassen, um denjenigen Teilnehmern zu entsprechen, die das Screening an Tag -15 wahrnehmen und am Folgetag (Tag -14) die Einlaufphase beginnen wollten. Anmerkung: Alle Messungen für Tag -14 mussten weiterhin erfolgen, inklusive der Spirometrie.</li> <li>▪ Aufnahme eines Urinschwangerschaftstests an Tag -14 für Patienten, die an Studienteil A teilnahmen und an Studienteil B teilnehmen wollten, als zusätzliche Sicherheitsbeurteilung, da die Zeitspanne zwischen dem Ende von Studienteil A und der Einlaufphase von Studienteil B mehrere Monate betragen konnte</li> <li>▪ Änderung der Zeitpunkte für die ambulanten EKG-Messungen, so dass die Teilnehmer vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in Studienteil B ein 48-stündiges Monitoring abschließen mussten, um eine robustere prätherapeutische (z. B. zur Studienbeginn) Messung des Herzrhythmus zu ermöglichen</li> <li>▪ Aktualisierung der in der Studie verwendeten CTCAE-Version zur Gradierung unerwünschter Ereignisse von Version 3.0 auf Version 4.0</li> <li>▪ Aktualisierung der Richtlinien für die Bestimmung klinisch signifikanter anomaler Laborparameter, um alle im Rahmen der Studie durchgeführten Messungen einzuschließen</li> <li>▪ Aktualisierung und Klarstellung der Kriterien für einen Studienabbruch durch die Teilnehmer</li> <li>▪ Aktualisierung der Notfall-Entblindungsprozedur</li> <li>▪ Aktualisierung der Studienrestriktionen</li> <li>▪ Aktualisierung der Sponsordaten (Kontakt und Abteilungsname)</li> <li>▪ Klarstellung der Verblindung im Studienverlauf zur Gewährleistung der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="954 275 1241 309">Integrität der Studiendaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="906 315 1390 465">▪ Klarstellung der Definition und Analyse anderer mit dem Ergebnis assoziierter Ereignisse (siehe tertiäre Endpunkte für Studienteil B) sowie der Analyse pulmonaler Exazerbationen</li> <li data-bbox="906 472 1358 562">▪ Klarstellung des Timings für die Standard-EKG-Messungen durch den Prüfarzt</li> <li data-bbox="906 568 1401 696">▪ Klarstellung der Datendokumentation für vorhergehende und begleitende medikamentöse Therapien sowie für unerwünschte Ereignisse</li> <li data-bbox="906 703 1326 792">▪ Aufnahme der Rationale für die Richtlinien und Empfehlungen zur Behandlung von Hautausschlägen</li> </ul> <p data-bbox="906 846 1374 902"><b>Protokolländerung Nr. 3 vom 31. August 2009</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="906 909 1401 1155">▪ Basierend auf den vorläufigen Ergebnissen aus Studienteil A wurde die zu verabreichende Dosis in den Abschnitten 2, 11.1.2 und 11.5 des Studienprotokolls für Studienteil B von 100mg auf 150mg erhöht. Eine Rationale wurde in den Abschnitten 6.2 und 9.2.3 des Studienprotokolls dargelegt.</li> <li data-bbox="906 1162 1394 1648">▪ Klarstellung, dass nicht alle Medikamente auf pflanzlicher Basis als Induktoren oder Inhibitoren des Cytochroms P450 3A (CYP3A) fungieren: Änderung des Ausschlusskriteriums 9 in Abschnitt 10.3.2 des Studienprotokolls und Ausschlusskriterium 13 in Abschnitt 10.4.2 des Studienprotokolls in zum Ausschluss führender „Verwendung von Inhibitoren oder Aktivator von CYP3A4, inklusive bestimmter Medikamente auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut)“. „Bestimmter“ wurde auch in Abschnitt 11.10 des Studienprotokolls aufgenommen.</li> <li data-bbox="906 1655 1401 1935">▪ Änderung insofern als der Gebrauch von untersagten Medikamenten (z. B. systemische Glukokortikoide) in der Behandlungsphase gegen Hautausschläge aufgrund potentieller Medikamenteninteraktionen zum Ausschluss eines Patienten führen konnte (Abschnitt 12.4.1.5 des Studienprotokolls)</li> <li data-bbox="906 1942 1401 2002">▪ Änderung insofern als der FEV<sub>1</sub>-Wert zur stratifizierten Randomisierung in</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienteil B aus der Visite an Tag -14 des Studienteils B ermittelt wurde (Abschnitte 9.1.2.3, 11.3, 15.1 und 15.3.5.1 des Studienprotokolls)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klarstellung, dass falls die Randomisierung für Studienteil B vor Tag 1 zur Vorbereitung der Studienmedikation zur Visite an Tag 1 stattfinden musste, diese so kurzfristig vor der Visite an Tag 1 wie möglich stattfinden sollte (Abschnitt 13.6.1 des Studienprotokolls)</li> <li>▪ Klarstellung, dass das prätherapeutische, digitale Standard-EKG an Tag 1 des Studienteils B am Tag vor Tag 1 stattfinden durfte, um eine Terminierung der Messungen zu ermöglichen (Abschnitt 13.6.1 des Studienprotokolls)</li> <li>▪ Angleichen der im gesamten Protokoll aufgeführten Informationen zu folgenden Messungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Klarstellung in Tabelle 3-2 im Studienprotokoll, dass eine 24-stündige ambulante EKG-Messung zu den Visiten an Tag 15 sowie in den Wochen 24 und 40 stattfanden</li> <li>○ Klarstellung in Tabelle 3-2, dass die letzte Dosis der Studienmedikation die am Abend des Tages vor der Visite in Woche 48 verabreichte Dosis darstellte</li> <li>○ Klarstellung in Tabelle 3-2, dass der Kontakt mit dem IVRS/IWRS zur Randomisierung stattfand, bevor die spirometrischen Ergebnisse aus der Visite an Tag -14 des jeweiligen Patienten eingegeben wurden</li> <li>○ Korrektur insofern als die vollständige körperliche Untersuchung vor der Visite in Woche 24 stattfand (Abschnitt 13.6.4.2 des Studienprotokolls)</li> <li>○ Klarstellung in der Zusammenfassung, dass bei Teilnehmern, welche die Studie vorzeitig abbrachen, eine Visite zum vorzeitigen Studienabbruch durchgeführt werden sollte (Abschnitt 2 des Studienprotokolls)</li> </ul> </li> <li>▪ Aktualisierung der Beschreibung der Teilnehmerzahl in Studienteil B im Gesamtstudiendesign und dem Studienplan (Abschnitt 9.1 des Studienprotokolls), so dass „mindestens</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>20 der 30 Teilnehmer mit <math>\leq 90\%</math> des geschätzten FEV<sub>1</sub>“ in Studienteil B eingeschlossen würden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klarstellung, dass bei nicht in die Studie aufgenommenen Patienten, SUEs solange erfasst würden, „bis der Patient als ungeeignet eingestuft wurde“ (Abschnitt 12.4.1.1 des Studienprotokolls)</li> <li>▪ Aktualisierung des Status der Ergebnisse aus Studie VX08-770-007 durch Streichen des Begriffs „vorläufig“ (Abschnitt 9.2.3 des Studienprotokolls)</li> <li>▪ Der Name der Sicherheitsgruppe bei Vertex wurde für das gesamte Protokoll in „Globale Patientensicherheit“ umbenannt.</li> </ul> <p><b>Addendum 1 vom 03. November 2009</b> Ein Addendum des klinischen Studienprotokolls wurde erstellt, um Unregelmäßigkeiten der Ventilation im Behandlungsverlauf entweder mit VX-770 oder Placebo bei Patienten mit CF zu beurteilen. Dieses Addendum war zentrumsspezifisch und wurde in Appendix 16.1.1 festgehalten.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 4 vom 05. Februar 2010</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderungen der Studienprozesse bezüglich der Leberfunktionstests und der Überlegungen für eine Unterbrechung und einen Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation, um die kontinuierliche Sicherheit der Patienten in der Studie zu gewährleisten. Diese Änderungen wurden als unmittelbare Sicherheitsmaßnahmen vor der Bewilligung der Protokolländerung implementiert.</li> <li>▪ Aufnahme obligatorischer Leberfunktionstests (ALT, AST, GGT, ALP und Gesamtbilirubin), durchzuführen alle 2 Wochen (<math>\pm 3</math> Tage) während der Behandlungs- und Erweiterungsphase, solange die Patienten mit der Studienmedikation behandelt wurden.</li> <li>▪ Es wurde nachdrücklich empfohlen, dass Patienten mit neu aufgetretenen Anstiegen der ALT oder AST von <math>&gt; 3 \times</math> ULN mit klinischen Symptomen unter genaue Beobachtung gestellt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>würden, inklusive wiederholter bestätigender Tests innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach dem ersten Befund und, bei klinischer Indikation, nachfolgend genaues Monitoring der ALT- und AST-Werte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es wurden Kriterien für die Unterbrechung und den Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation aufgenommen. Die Verabreichung der Studienmedikation musste sofort unterbrochen werden, und der medizinische Monitor musste unterrichtet werden, falls eines der folgenden Kriterien erfüllt war: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT oder AST &gt; 8 x ULN</li> <li>○ ALT oder AST &gt; 5 x ULN für mehr als 2 Wochen</li> </ul> </li> </ul> <p>Eine genaue Untersuchung der potenziellen Ursachen sollte vorgenommen werden, und der Patient bezüglich des klinischen Verlaufs beobachtet werden.</p> <p>Falls keine überzeugende alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis, Alkoholabusus) für die erhöhten Transaminasewerte identifiziert werden konnte, musste der Patient in Absprache mit dem medizinischen Monitor die Studie abbrechen, unabhängig davon, ob sich die ALT- oder AST-Werte verbesserten. Patienten, welche die Studie aufgrund erhöhter Transaminasewerte abbrachen, sollten nachbeobachtet werden, bis sich die Transaminasewerte normalisierten oder die Ausgangswerte wieder einstellten.</p> <p>Falls eine überzeugende alternative Ätiologie für die erhöhten Transaminasewerte identifiziert wurde und sich die Symptome und Laborwerte des Patienten verbesserten, konnte der Prüfarzt in Absprache mit dem medizinischen Monitor entscheiden, die Behandlung mit der Studienmedikation fortzusetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Entnahme einer PK-Probe zum Zeitpunkt der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch wurde aufgenommen, um einen potenziellen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber der Studienmedikation und dem Grund für den Studienabbruch zu erfassen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktualisierung des Namens für die Sicherheitsabteilung bei Vertex von „Pharmakovigilanz“ in „Globale Patientensicherheit“ (für das gesamte Protokoll)</li> <li>▪ Aktualisierte Kontaktinformationen</li> <li>▪ Aktualisierung des Benachrichtigungsprozesses bei der Entblindung der individuellen Patientenidentifizierung in Fällen von Sicherheitsbedenken (Abschnitt 11.8.1 des Studienprotokolls): Die Prüfarzte wurden nicht über eine Entblindung in Kenntnis gesetzt.</li> <li>▪ Klarstellung bezüglich des Ausfüllens des CFQ-R zur Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch (Tabelle 3-2 sowie Abschnitt 13.8 des Studienprotokolls). Um potentielle Visiten zur Durchführung von Leberfunktionstests zu erfassen, mussten die Fragebögen zur Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch ausgefüllt werden, falls 2 Wochen seit dem „letzten ausgefüllten Fragebogen“ statt der „letzten Visite“ vergangen waren.</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 5 vom 12. April 2010</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auf Grundlage des Feedbacks von der FDA wurde ein zusätzlicher Punkt in Abschnitt 10.5 des Studienprotokolls (Ausschluss von Patienten aus der Studie) sowie Abschnitt 12.4.1.4 (Erhöhung der Leberfunktionswerte): Gesamtbilirubin &gt;2 x ULN und/oder klinischer Ikterus, gekoppelt mit einer Erhöhung der ALT oder AST &gt;3 x ULN</li> <li>▪ In der Version 4 des Studienprotokolls vom 05. Februar 2010 wurde der für die Stratifikation der Randomisierung in Studienteil B verwendete Wert des FEV<sub>1</sub> zwischen der Screeningvisite und der Visite an Tag -14 versehentlich verändert, um die Stratifizierung zu einer Visite an alle an Studienteil B teilnehmenden Patienten anzugleichen. Die ursprüngliche Absicht dieser Änderung bestand darin, das an Tag -14 ermittelte FEV<sub>1</sub> in die Subgruppenanalyse einfließen zu lassen, nicht es als Einschlusskriterium zu verwenden. Als Konsequenz wurde in dieser Version des Studienprotokolls das</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einschlusskriterium 3 bei Patienten, die lediglich in Studienteil B eingeschlossen wurden, wieder in das FEV<sub>1</sub> zum Zeitpunkt des Screening korrigiert (Abschnitt 10.4.1 des Studienprotokolls).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In Tabelle 3-2 des Studienprotokolls wurde ein „X“ als Hinweis hinzugefügt, dass eine PK-Probe zur Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch entnommen wurde, wie in Fußnote „m“ und in den Abschnitten 12.5 und 13.8 des Studienprotokolls angegeben.</li> <li>▪ Klarstellung der Verlaufskontrollvisiten für Patienten, die an Studie 105 teilnehmen wollten, aber nicht eingeschlossen wurden. In der vorherigen Version des Studienprotokolls fehlte die Beschreibung der Verlaufskontrollvisiten für Patienten, die an Studie 105 teilnehmen wollten, aber aus irgendeinem Grund nicht eingeschlossen wurden. Diese Patienten sollten eine Verlaufskontrollvisite und eine Langzeit-Verlaufskontrollvisite wahrnehmen. Dies wurde in Tabelle 3-2 (Abschnitt 2), der Abbildung 9-2 (Abschnitt 9.1.2) und den Abschnitten 9.1.2.5, 11.1.2, 12.3.2, 13.7.2.3, 13.9 und 13.10 klargestellt.</li> <li>▪ In Abschnitt 12.4.1.1 im Studienprotokoll wurde ein Text abgeändert, um die Prozedur der Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung von SUEs klarzustellen und diese mit den Praktiken der GPS-Abteilung bei Vertex abzugleichen. Während der Langzeit-Verlaufskontrollphase sollten alle SUEs und geplanten Hospitalisierungen gesammelt werden, unabhängig der zugrundeliegenden Ursachen und im elektronischen Patientenerhebungsbogen dokumentiert werden. Von diesen SUEs wurden nur diejenigen an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation (potenziell) in Verbindung standen.</li> <li>▪ Zudem wurde in Abschnitt 12.4.2.2 im Studienprotokoll ein Text abgeändert, um die Prozedur der Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung von SUEs klarzustellen und diese mit den Praktiken der GPS-Abteilung bei Vertex abzugleichen. Zu der Visite der Langzeit-Verlaufskontrollphase (Studienteile A und B) auftretende SUEs sollten an die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet werden, unabhängig der zugrundeliegenden Ursachen. Die während der Langzeit-Verlaufskontrollphase oder nach Studienende auftretenden SUEs mussten nur dann an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet werden, wenn sie nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation (potenziell) in Verbindung standen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In Abschnitt 12.5 des Studienprotokolls für Studienteil B wurden die Zeitpunkte für die Dokumentation der Verabreichungszeitpunkte und –daten der letzten 3 Dosen der Studienmedikation und deren Timing relativ zur Nahrungsaufnahme aktualisiert, so dass sie ungeplante PK-Visiten und die Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch einschlossen (zusätzlich zu Tag 15 und den Wochen 8, 16 und 24). Dies diente der Klarstellung, dass dieselben Daten für alle nach Tag 1 entnommen PK-Proben dokumentiert wurden.</li> <li>▪ In den Abschnitten 15.2.1 und 15.3.1 und an anderen geeigneten Stellen des Studienprotokolls fanden folgende Begriffsänderungen statt: „<i>Analysis Population</i>“ in <i>Analysis „Set“</i> und „<i>Intention-to-Treat Population</i>“ in „<i>Full Analysis Set</i>“. Dies stellte die Konsistenz mit der ICH E9-Terminologie her. Zudem wurde die PPS-Definition abgeändert und der Abschluss der 16 Behandlungswochen (Studienteil B) sowie die Redundanz bei der Beschreibung schwerwiegender Protokollverletzungen entfernt.</li> <li>▪ In Abschnitt 15.3.3 des Studienprotokolls wurde klargestellt, dass die individuellen Patientendaten, die in den Datentabellen aufgeführt werden sollten, Daten aller Patienten enthalten sollten, die entweder eingeschlossen (Studienteil A) oder randomisiert (Studienteil B) wurden oder mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</li> <li>▪ In den Abschnitten 15.3.5.1 und 15.3.5.2 wurden zusätzliche Klarstellungen der geplanten Analysen formuliert: Angabe, dass der Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert („percent predicted FEV<sub>1</sub>“) in das Modell mit gemischten Effekten für die Analyse des primären Endpunktes</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen wurde; Angabe, dass eine angemessene, strukturierte Kovarianzmatrix, wie eine zusammengesetzte Symmetrie, bei Vorliegen einer Konvergenz der unstrukturierten Kovarianzmatrix angenommen werden sollte; Austausch des Wortlauts „mild mutation“ gegen „nonsevere mutation“; Streichen des Textes bezüglich einer Zusammenführung und Zusammenfassung der Daten nach Herkunftsland; Angabe, dass eine zusätzliche Adjustierung der Ausgangswerte für die Analyse der Veränderung von Werten relativ zum Ausgangswert bezüglich der Chloridkonzentration im Schweiß und CFQ-R verwendet wurde; Angabe, dass das Modell mit gemischten Effekten für die Analyse der Änderungsrate des Körpergewichts mithilfe der Adjustierungen für Alter, z-Werte des Körpergewichts und Anteil FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert zu Studienbeginn erfolgte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In Abschnitt 15.3.6.1 des Studienprotokolls wurde die Definition für TEAEs aus Gründen der Klarheit und Konsistenz mithilfe der Definition für unerwünschte Ereignisse aus Abschnitt 12.4.1 abgeändert. Der abgeänderte Wortlaut ist der folgende: „TEAEs, definiert als unerwünschte Ereignisse, die mit dem Anfangsdatum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt der Verlaufskontrollvisite auftraten oder deren Schweregrad zunahm, wurden zusammengefasst“.</li> <li>▪ Konsolidierung der Appendizes B bis D in einen einzelnen Appendix (Appendix B: Zusammenfassung der Protokolländerungen in Abschnitt 20 des Studienprotokolls), um das weitere Management des Protokolls zu erleichtern. Zudem wurde in Abschnitt 20 des Studienprotokolls eine Tabelle aufgenommen, die alle vorhergehenden Protokollversionen und Daten auflistete.</li> </ul> <p><b>Protokolländerung Nr. 6 vom 09. Juli 2010</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ In den vorhergehenden Versionen des Studienprotokolls sollten die Leberfunktionstests in Studienteil B alle 2 Wochen (<math>\pm 3</math> Tage) innerhalb der ersten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24 Wochen und über die Woche 24 hinaus alle 12 Wochen (als Teil der geplanten Sicherheitslaboruntersuchungen) durchgeführt werden. Für die Studien zu VX-770 (VX08-770-102, VX08-770-103 und VX08-770-104) wurde eine zusammenfassende Übersicht der bis zum derzeitigen Zeitpunkt erhobenen LFT-Daten durch Vertex und das unabhängige DMC erstellt. Die verfügbaren Daten legten die Vermutung nahe, dass an den meisten, wenn nicht sämtlichen, der in den klinischen Studien ermittelten klinisch signifikanten Erhöhungen der Transaminasen andere Faktoren als die Studienmedikation beteiligt waren oder diese auslösten. Um die Belastung der Patienten einzuschränken und gleichzeitig ein angemessenes Maß an Sicherheit zu gewährleisten wurde das Intervall für das LFT-Monitoring entsprechend von alle 2 Wochen (<math>\pm 3</math> Tage) auf alle 4 Wochen (<math>\pm 3</math> Tage) von Woche 4 bis Woche 24 verlängert. Die Häufigkeit der Leberfunktionstests über Woche 24 hinaus wurde von alle 12 Wochen (als Teil der geplanten Sicherheitslaboruntersuchungen) auf alle 4 Wochen reduziert, um sicherzustellen, dass die Patienten im Studienverlauf und während sie die Studienmedikation einnahmen, auf mögliche Lebertoxizität hin beobachtet wurden. Diese Änderungen wurden in Tabelle 3-2 und in den Abschnitten 2, 9.1.2.3, 9.1.2.4, 12.4.3.1, 13.6 sowie 13.7 des Studienprotokolls festgehalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Der Text in den Abschnitten 12.4.1.1 und 12.4.2.2 des Studienprotokolls wurde abgeändert, um die Richtlinien für die Berichterstattung über SUEs an die GPS-Abteilung bei Vertex an die Richtlinien für die Erhebung von SUEs in der klinischen Datenbank während der Langzeit-Verlaufskontrollphase in Studienteil B anzugleichen. Während der Langzeit-Verlaufskontrollphase wurden sämtliche SUEs und geplanten Hospitalisierungen erhoben und im elektronischen Patientenerhebungsbogen festgehalten, unabhängig von deren Ursache. Die vorhergehende Protokolländerung (Version 6.0) forderte, dass nur diejenigen SUEs an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden, die nach Meinung des Prüfarztes mit der Studienmedikation (potenziell) in Verbindung standen. Nach weiterer Prüfung wurde entschieden, dass alle während der gesamten Studiendauer auftretenden SUEs an die GPS-Abteilung bei Vertex weitergeleitet werden sollten, unabhängig von deren Ursache, wie in Version 5.0 des Studienprotokolls und früher beschrieben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung des sekundären Endpunktes „Rate der Veränderung des Körpergewichts bis zu den Wochen 24 und 48“ in „Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert in den Wochen 24 und 48“. Die Analyse der Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert sollte die primäre Analyse des sekundären Endpunktes darstellen. Diese Revision wurde durchgeführt, um aus den statistischen Methoden die gewünschte klinische Auswertbarkeit ableiten zu können. Diese Änderung wurde in den Abschnitten 2, 8.2.1.2, 9.2.5 und 15.3.5.2.4 des Studienprotokolls festgehalten.</li> <li>▪ Streichen der auf der <i>worst-case carried forward</i> Methode basierenden ANCOVA-Sensitivitätsanalyse und Aufnahme der PMM-Analyse aus Abschnitt 15.3.5.1 des Studienprotokolls. Die Änderungen wurden durchgeführt, um die Sensitivitätsanalyse dahingehend zu verfeinern, dass der Fokus auf den sinnvollsten Methoden zur Erfassung der Auswirkung fehlender Daten auf die Wirksamkeit bestand. Die auf der <i>worst-case carried forward</i> Methode basierenden ANCOVA wurde als zu konservativ eingestuft, und die PMM-Analyse wurde hinzugefügt, weil sie die Einschätzung einer potentiellen Auswirkung von Abbruchmustern auf die Wirksamkeit und eine Beurteilung erlaubt, ob die Daten MAR waren.</li> <li>▪ Streichen der Genotyp-Subgruppenanalyse (d. h. G551D/schwerwiegende Mutation vs. G551D/nicht-schwerwiegende Mutation) aus Abschnitt 15.3.5.1 des Studienprotokolls für den primären Endpunkt, da der Großteil der Patienten als Träger von G551D/F508del-Mutationen genotypisiert wurden und die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten daher nicht in sinnvolle Subgruppen eingeteilt werden konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung der Subgruppenanalyse für den Schweregrad des FEV<sub>1</sub> an Tag -14 in Abschnitt 15.3.5.1 des Studienprotokolls, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Subgruppen nach dem Schweregrad des FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn definiert wurden. Diese Änderung wurde vorgenommen, um den Zeitpunkt der Subgruppenanalyse mit dem prätherapeutischen Zeitpunkt der Analyse anderer Variablen abzustimmen.</li> <li>▪ Änderung der Parameter für das LME-Modell in Abschnitt 15.3.5.2.4 des Studienprotokolls von „mit einem zufälligen Schnittpunkt und einer zufälligen Steigung bezüglich der Behandlung, Visite (Studientage) und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als fixe Effekte mit einer Adjustierung nach Alter und Anteil am erwarteten Normalwert des Schweregrades des FEV<sub>1</sub> an Tag -14“ in „mit der Behandlung als fixen Effekt und der Visite (Studientage) und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als zufällige Effekte mit Adjustierung nach Alter und Anteil am erwarteten Normalwert des Schweregrades des FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn“. Die Änderung der Effektarten für die Visite und die Interaktion zwischen Visite und Behandlung wurde eingeführt, um dem über die Zeit erwarteten linearen Trend bezüglich des Körpergewichts der Patienten Rechnung zu tragen. Die Änderung der Wahl des Zeitpunkts für den Anteil am erwarteten Normalwert des Schweregrades des FEV<sub>1</sub> wurde vorgenommen, um den Zeitpunkt der Subgruppenanalyse mit dem prätherapeutischen Zeitpunkt der Analyse anderer Variablen abzustimmen.</li> </ul> <p><b>Änderungen der geplanten Analysen</b></p> <p>Der statistische Analyseplan (SAP) wurde vor der Sperrung der Datenbank und der Entblindung der Studie finalisiert und beschreibt die geplanten statistischen Analysen. Änderungen an der zuletzt bewilligten Version des Studienprotokolls (Version 7.0 vom 13. November 2010) bestanden aus den folgenden:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung der Analyse der Ereigniszahlen von der Poisson-Regression mit robuster Varianz in die negative Binomial-Regression, weil letztere unter regulatorischen Bedingungen generelle Akzeptanz findet</li> <li>▪ Streichen der Interaktionsterme für alle MMRM-Analysen, weil das Haupteffektmodell (d.unter regulatorischen Bedingungen generelle Akzeptanz findet</li> <li>▪ Die Sperre der Datenbank und die nachfolgende Analyse wurde basierend auf den Daten der ersten 24 Behandlungswochen vorgenommen, während die doppelblinde Erweiterungsphase von Woche 25 bis 48 weiter lief. Zur Wahrung der Studienintegrität wurde das Personal von Vertex, das zur Analyse und Berichterstattung der Daten aus Woche 24 entblindet wurde, für die Erweiterungsphase vom Zeitpunkt der Entblindung bis zur Sperre der Datenbank für Woche 48 ausgetauscht. Sämtliche Details sind dem Plan zur Wahrung der Verblindung der Studie nach der primären Analyse nach 24 Wochen in Appendix 16.1.9 des Studienprotokolls zu entnehmen.</li> <li>▪ Streichen der Untersuchung des LCI mittels parametrischer oder nichtparametrischer Methoden aufgrund der geringen Teilnehmerzahl an der Unterstudie. Die erwartete Teilnehmerzahl betrug 8 Patienten, es wurden jedoch nur 3 Patienten eingeschlossen (nach Abschluss des Einschlussverfahrens). Daher bestand die statistische Analyse lediglich aus den individuellen Patientendatentabellen.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an Teil A der Studie</u></b></p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Jeder Teilnehmer, der an Teil A der Studie teilnahm, musste folgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Teilnehmer mit nachgewiesener CF, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konzentration von Chlorid im Schweiß <math>\geq 60</math> mmol/l, ermittelt durch quantitative Pilocarpin-Iontophorese ODER 2 CF auslösende Mutationen</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(im Patientenbogen des Teilnehmers dokumentiert)</p> <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale oder den Ernährungszustand betreffende Anomalien</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Unbedingtes Vorliegen der G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel (auf dem zweiten Allel war jede bekannte oder unbekannte Mutation zulässig)</li> <li>3. FEV<sub>1</sub> zwischen 40% und 105% (inklusive) des geschätzten Standardwerts für das jeweilige Alter, Geschlecht und die Körpergröße (<i>Knudson</i>-Standards, siehe Abschnitt 9.5.4.1 des Protokolls) zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>4. Alter zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) zum Zeitpunkt der Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung für Teil A sowie Datum der Zustimmung des Teilnehmers</li> <li>5. Gewicht <math>\geq 15</math>kg ohne Schuhe zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>6. Gebärfähige Frauen mussten einen negativen Serumschwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen.</li> <li>7. Geschlechtsreife und sexuell aktive Teilnehmer mussten sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. aufgestellten Vorgaben zur Verhütung halten.</li> <li>8. Serumchemie, Hämatologie, Koagulationsparameter und Ergebnisse der Urinanalyse zum Zeitpunkt des Screenings ohne klinisch relevante Anomalien, welche die Studienuntersuchungen nach Meinung des Prüfarztes beeinflussen konnten</li> <li>9. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten nach Meinung des Prüfarztes in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen des Protokolls zu verstehen sowie sicherzustellen, dass der Teilnehmer sich an das Studienprotokoll hielt und die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschloss.</li> <li>10. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten eine unterschriebene Einverständniserklärung abgeben, und die Zustimmung des Teilnehmers musste</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeholt werden. Die Einverständniserklärung und die Zustimmung mussten für die Studienteile A und B getrennt abgegeben werden.</p> <p>11. Fähigkeit, Tabletten zu schlucken.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>15. Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustand in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen können</p> <p>16. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Therapieänderungen (inklusive Antibiotika) bei Atemwegserkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienteils A</p> <p>17. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die vorhaben, schwanger zu werden oder nicht willens sind, sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. definierten Vorgaben zur Verhütung zu halten</p> <p>18. Hämoglobin &lt;10g/dl zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>19. Anomale Leberfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als <math>\geq 3 \times</math> die obere Normalgrenze (engl. <i>upper limit of normal</i>, ULN) von 3 oder mehr der folgenden Parameter: Aspartat-Aminotransferase (AST) im Serum, Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase im Serum, Gesamtbilirubin</p> <p>20. Anomale Nierenfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als Kreatinin-Clearance &lt;89ml/min/1,74 m<sup>2</sup> mittels der <i>Counahan-Barratt</i>-Gleichung</p> <p>21. Verlängertes QT/QTc-Intervall mit Korrektur nach Fridericia (QTcF) &gt;450ms in der Patientenhistorie oder QTcF &gt;450ms zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>22. Hämatologische oder Festorgan-Transplantation in der Patientenhistorie</p> <p>23. Kolonisierung von Mikroorganismen zum Zeitpunkt des Screenings, die mit einer besonders schnellen Verschlechterung der Atemfunktion assoziiert sind (z. B. <i>Burkholderia</i>).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>cenocepacia, Burkholderia dolosa, und Mycobacterium abscessus</i>)</p> <p>24. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. Eine Washout-Phase von <math>\geq 5</math> terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanz oder 30 Tage mussten vor dem Screening vergangen sein, je nachdem, welche Zeitspanne länger war.</p> <p>25. Jegliche „nicht mit CF assoziierte“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schweres oder nicht schweres) Leiden (z. B. Gastroenteritis).</p> <p>26. Änderung der Behandlung mit systemischen Antibiotika aufgrund einer Veränderung der pulmonalen Symptome innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienteils A</p> <p>27. Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (Patienten, welche die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung abbrechen waren für diese Studie geeignet, falls sie eine Washout-Phase von 4 Wochen vor Tag 1 [erste Dosis der Studienmedikation] vorwiesen).</p> <p>28. Gleichzeitige Verwendung von Inhibitoren oder Aktivatoren von CYP3A4, inklusive bestimmter Medikamente auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) und/oder Grapefruits oder Grapefruitsaft. Die Patienten mussten die Einnahme dieser Substanzen 14 Tage vor Tag 1 des Studienteils A abgebrochen haben und auf die Einnahme derselben bis zur Verlaufskontrollvisite des Studienteils A verzichten.</p> <p><b><u>Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an Teil B der Studie derjenigen Patienten, welche die Kriterien für Teil A erfüllt hatten</u></b></p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>1. Gebärfähige Frauen mussten an Tag -14 des Studienteils B einen negativen Serumschwangerschaftstest zum</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt des Screenings aufweisen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Geschlechtsreife und sexuell aktive Teilnehmer mussten sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. aufgestellten Vorgaben zur Verhütung halten.</li> <li>3. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten nach Meinung des Prüfarztes in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen des Protokolls zu verstehen sowie sicherzustellen, dass der Teilnehmer sich an das Studienprotokoll hielt und die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschloss.</li> <li>4. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten eine unterschriebene Einverständniserklärung für Studienteil B abgeben, und die Zustimmung des Teilnehmers musste eingeholt werden.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Therapieänderungen (inklusive Antibiotika) bei Atemwegserkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienteils B (Teilnehmer, die an Studienteil A teilgenommen hatten mussten an Tag -14 des Studienteils B ein FEV<sub>1</sub> vorweisen, das demjenigen zum Zeitpunkt des Screenings aus Studienteil A ungefähr entsprach) <i>Anmerkung:</i> Falls notwendig konnte die Aufnahme in Studienteil B verzögert werden, bis dieses Kriterium erfüllt war.</li> <li>2. An Tag -14 des Studienteils B: Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die nicht willens waren, sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. definierten Vorgaben zur Verhütung zu halten</li> <li>3. Hämoglobin &lt;10g/dl an Tag -14 des Studienteils B <i>Anmerkung:</i> Labormessungen mussten an Tag -14 nicht wiederholt werden, falls die Verlaufskontrollvisite aus Studienteil A innerhalb von 3 Monaten vor Tag -14 des Studienteils B abgeschlossen war.</li> <li>4. Anomale Leberfunktionswerte an Tag -14, definiert als <math>\geq 3</math> x die obere Normalgrenze (engl. <i>upper limit of normal</i>, ULN) von 3 oder mehr der folgenden Parameter: Aspartat-Aminotransferase (AST) im Serum,</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase im Serum, Gesamtbilirubin</p> <p><i>Anmerkung:</i> Labormessungen mussten an Tag -14 nicht wiederholt werden, falls die Verlaufskontrollvisite aus Studienteil A innerhalb von 3 Monaten vor Tag -14 des Studienteils B abgeschlossen war.</p> <p>5. Anomale Nierenfunktionswerte an Tag -14, definiert als Kreatinin-Clearance <math>&lt;89\text{ml/min}/1,74\text{ m}^2</math> mittels der <i>Counahan-Barratt-Gleichung</i></p> <p><i>Anmerkung:</i> Labormessungen mussten an Tag -14 nicht wiederholt werden, falls die Verlaufskontrollvisite aus Studienteil A innerhalb von 3 Monaten vor Tag -14 des Studienteils B abgeschlossen war.</p> <p>6. Jegliche „nicht mit CF assoziierte“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation). „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schweres oder nicht schweres) Leiden (z. B. Gastroenteritis)</p> <p><i>Anmerkung:</i> Falls notwendig konnte die Aufnahme in Studienteil B verzögert werden, bis dieses Kriterium erfüllt war.</p> <p>7. Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (Patienten, welche die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung abbrechen waren für diese Studie geeignet, falls sie eine Washout-Phase von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienteils B [erste Dosis der Studienmedikation] vorwiesen).</p> <p>8. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor Tag -14 des Studienteils B. Eine Washout-Phase von <math>\geq 5</math> terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanz oder 30 Tage mussten vor dem Screening vergangen sein, je nachdem, welche Zeitspanne länger war. Teilnehmer, welche Teil B der Studie nach der Randomisierung abbrechen, durften nicht erneut eingeschlossen werden.</p> <p>9. Gleichzeitige Verwendung von Inhibitoren oder Aktivatoren von CYP3A4, inklusive bestimmter</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikamente auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) und/oder Grapefruits oder Grapefruitsaft. Die Patienten mussten die Einnahme dieser Substanzen 14 Tage vor Tag 1 des Studienteils B abgebrochen haben und auf die Einnahme derselben bis zu Woche 48 oder bis zur Visite bei einem etwaigen vorzeitigen Studienabbruch verzichten</p> <p><b><u>Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme ausschließlich an Teil B der Studie</u></b></p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Teilnehmer mit nachgewiesener CF, definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Konzentration von Chlorid im Schweiß <math>\geq 60</math> mmol/l, ermittelt durch quantitative Pilocarpin-Iontophorese ODER 2 CF auslösende Mutationen (im Patientenbogen des Teilnehmers dokumentiert)</li> <li>UND</li> <li>▪ Chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale oder den Ernährungszustand betreffende Anomalien</li> </ul> </li> <li>2. Unbedingtes Vorliegen der G551D-CFTR-Mutation auf mindestens 1 Allel (auf dem zweiten Allel war jede bekannte oder unbekannt Mutation zulässig)</li> <li>3. FEV<sub>1</sub> zwischen 40% und 105% (inklusive) des geschätzten Standardwerts für das jeweilige Alter, Geschlecht und die Körpergröße (Knudson-Standards, siehe Abschnitt 9.5.4.1 des Protokolls) zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>4. Alter zwischen 6 und 11 Jahren (inklusive) zum Zeitpunkt der Abgabe der unterschriebenen Einverständniserklärung für Studienteil B und ggf. Datum der Zustimmung des Teilnehmers</li> <li>5. Gewicht <math>\geq 15</math> kg ohne Schuhe zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>6. Gebärfähige Frauen mussten einen negativen Serumschwangerschaftstest zum Zeitpunkt des Screenings aufweisen.</li> <li>7. Geschlechtsreife und sexuell aktive Teilnehmer mussten sich an die in</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Abschnitt 9.5.5.6.2. aufgestellten Vorgaben zur Verhütung halten.</p> <p>8. Serumchemie, Hämatologie, Koagulationsparameter und Ergebnisse der Urinanalyse zum Zeitpunkt des Screenings ohne klinisch relevante Anomalien, welche die Studienuntersuchungen nach Meinung des Prüfarztes beeinflussen konnten</p> <p>9. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten nach Meinung des Prüfarztes in der Lage sein, die Vorgaben, Einschränkungen und Instruktionen des Protokolls zu verstehen sowie sicherzustellen, dass der Teilnehmer sich an das Studienprotokoll hielt und die Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschloss.</p> <p>10. Die Eltern oder der gesetzliche Vormund mussten eine unterschriebene Einverständniserklärung für die Teilnahme an Studienteil B abgeben, und die Zustimmung des Teilnehmers musste eingeholt werden.</p> <p>11. Fähigkeit, Tabletten zu schlucken.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>1. Jegliche Erkrankungen oder Gesundheitszustand in der Patientenhistorie, die nach Meinung des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen können</p> <p>2. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbationen oder Therapieänderungen (inklusive Antibiotika) bei Atemwegserkrankungen innerhalb von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienteils B</p> <p>3. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die vorhaben, schwanger zu werden oder nicht willens sind, sich an die in Abschnitt 9.5.5.6.2. definierten Vorgaben zur Verhütung zu halten</p> <p>4. Hämoglobin &lt;10g/dl zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>5. Anomale Leberfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als <math>\geq 3</math> x die obere Normalgrenze (engl. <i>upper limit of normal</i>, ULN) von 3 oder mehr der folgenden Parameter: Aspartat-Aminotransferase (AST) im Serum,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alanin-Aminotransferase (ALT) im Serum, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), alkalische Phosphatase im Serum, Gesamtbilirubin</p> <p>6. Anomale Nierenfunktionswerte zum Zeitpunkt des Screenings, definiert als Kreatinin-Clearance &lt;89ml/min/1,74 m<sup>2</sup> mittels der <i>Counahan-Barratt</i>-Gleichung</p> <p>7. Verlängertes QT/QTc-Intervall mit Korrektur nach Fridericia (QTcF) &gt;450ms in der Patientenhistorie oder QTcF &gt;450ms zum Zeitpunkt des Screenings</p> <p>8. Hämatologische oder Festorgan-Transplantation in der Patientenhistorie</p> <p>9. Kolonisierung von Mikroorganismen zum Zeitpunkt des Screenings, die mit einer besonders schnellen Verschlechterung der Atemfunktion assoziiert sind (z. B. <i>Burkholderia cenocepacia</i>, <i>Burkholderia dolosa</i>, und <i>Mycobacterium abscessus</i>)</p> <p>10. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder vorherige Teilnahme an einer Studie mit einer Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening. Eine Washout-Phase von ≥5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Prüfsubstanz oder 30 Tage mussten vor dem Screening vergangen sein, je nachdem, welche Zeitspanne länger war. Teilnehmer, welche Teil B der Studie nach der Randomisierung abbrachen, durften nicht erneut eingeschlossen werden.</p> <p>11. Jegliche „nicht mit CF assoziierte“ Erkrankung innerhalb von 2 Wochen vor Tag 1 des Studienteils B. „Erkrankung“ war definiert als ein akutes (schweres oder nicht schweres) Leiden (z. B. Gastroenteritis).</p> <p>12. Inhalation hypertoner Kochsalzlösung (Patienten, welche die Inhalation hypertoner Kochsalzlösung abbrachen waren für diese Studie geeignet, falls sie eine Washout-Phase von 4 Wochen vor Tag 1 des Studienteils B [erste Dosis der Studienmedikation] vorwiesen).</p> <p>13. Gleichzeitige Verwendung von Inhibitoren oder Aktivatoren von CYP3A4, inklusive bestimmter Medikamente auf pflanzlicher Basis (z. B. Johanniskraut) und/oder</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Grapefruits oder Grapefruitsaft. Die Patienten mussten die Einnahme dieser Substanzen 14 Tage vor Tag 1 des Studienteils B abgebrochen haben und auf die Einnahme derselben bis zu Woche 48 oder bis zur Visite bei einem etwaigen vorzeitigen Studienabbruch verzichten.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die vorliegende Studie wurde von Vertex Pharmaceuticals Incorporated gesponsort und an 24 Studienzentren in Nordamerika, Europa und Australasien durchgeführt. Im Rahmen von Studienteil A wurde von 8 Zentren in den USA mindestens 1 Teilnehmer eingeschlossen. Im Rahmen von Studienteil B schlossen die Zentren in Nordamerika, Europa und Australasien mindestens 1 Teilnehmer ein.</p> <p>Zwei Studienzentren (1 in Nordamerika sowie 1 in Europa) nahmen an der <i>multiple breath washout</i>-Unterstudie teil.</p> <p>Prof. Dr. med. Richard Ahrens (Fachgebiet Pädiatrie) am Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, Abteilung für Pädiatrie, Allergologie/Pulmonologie war der leitende Prüfarzt.</p> <p>Die Sicherheit der Teilnehmer wurde extern durch das Komitee für Datenmonitoring (DMC) überwacht. Das DMC evaluierte die Sammlung unverblindeter Sicherheitsdaten der Studie und formulierte Empfehlungen bezüglich des Studienablaufs.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b><u>Studienteil A (Pharmakokinetik)</u></b></p> <p>An Tag 1 des Studienteils A erhielten alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, eine orale Einzeldosis von 100mg Ivacaftor.</p> <p><b><u>Studienteil B</u></b></p> <p>In Studienteil B wurden die Teilnehmer, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, innerhalb des Stratum „Anteil am erwarteten Normalwert des FEV<sub>1</sub>“ im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Die Patienten erhielten orale Dosen von 150mg q12h Ivacaftor oder Placebo. Dieses Dosisregime basierte auf den vorläufigen PK-Daten aus Studienteil A. Die Studienmedikation wurde für einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen verabreicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	<b><u>Studienteil A (Pharmakokinetik)</u></b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verlauf des Konzentrations-Zeit-Profiles von VX-770 bis Woche 24</li> <li>▪ Verlauf des Konzentrations-Zeit-Profiles der Metabolite M1 und M6 von VX-770 bis Woche 24</li> </ul> <p>Die Erhebung der PK-Daten fand an den Tagen 1 und 2 des Studienteils B statt sowie am Tag der Verlaufskontrollvisite (Tag 8 [±2 Tage]).</p> <p><b><u>Studienteil B</u></b></p> <p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absolute Veränderung des Anteils des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert bis Woche 24 relativ zum Ausgangswert</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absolute Veränderung des Körpergewichts in den Wochen 24 und 48 relativ zum Ausgangswert</li> <li>▪ Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß in den Wochen 24 und 48 relativ zum Ausgangswert</li> <li>▪ Absolute Veränderung der Punktzahl im CFQ-R in den Wochen 24 und 48 relativ zum Ausgangswert</li> <li>▪ Absolute Veränderung des Anteils des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert bis Woche 48 relativ zum Ausgangswert</li> </ul> <p><b>Tertiäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bedeutsame klinische Ereignisse</li> <li>▪ Auftreten pulmonaler Exazerbationen</li> <li>▪ Antibiotikatherapie aufgrund sinopulmonaler Symptome und Beschwerden</li> <li>▪ Ambulante Arztbesuche aufgrund von CF</li> <li>▪ Anzahl Hospitalisierungen</li> <li>▪ Rate der Degeneration des FEV<sub>1</sub></li> <li>▪ Absolute Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert</li> </ul> <p><b><u>Erhebungszeitpunkte der Daten für die Endpunkte in Studienteil B</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Spirometrie:</b> Tage 1 und 15; Wochen 8, 16, 24, 32, 40, 48 sowie an der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch und an den Langzeit-Verlaufskontrollvisiten (etwa alle 3-4 Monate innerhalb des</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ersten Jahres)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Messung des Gewichts:</b> Tage 1 und 15; Wochen 8, 16, 24, 32, 40, 48 sowie an der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch, der Verlaufskontrollvisite (4 Wochen [<math>\pm 7</math> Tage] nach der letzten Einnahme der Studienmedikation) und an den Langzeit-Verlaufskontrollvisiten (etwa alle 3-4 Monate innerhalb des ersten Jahres)</li> <li>▪ <b>Ausfüllen des CFQ-R:</b> Tage 1 und 15; Wochen 8, 16, 24, 32, 40, 48 [je <math>\pm 5</math> Tage] sowie an der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch</li> <li>▪ <b>Messung der Chloridkonzentration im Schweiß:</b> Tage 1 und 15; Wochen 8, 16, 24, 32, 40, 48 [je <math>\pm 5</math> Tage] sowie an der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch</li> <li>▪ <b>Erhebung von UEs:</b> Tage 1 und 15; Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 [je <math>\pm 5</math> Tage] sowie an der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch, und an der Verlaufskontrollvisite (4 Wochen [<math>\pm 7</math> Tage] nach der letzten Einnahme der Studienmedikation)</li> <li>▪ <b>Erhebung von SUEs:</b> Tage 1 und 15; Wochen 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 und 48 [je <math>\pm 5</math> Tage] sowie an der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch, an der Verlaufskontrollvisite (4 Wochen [<math>\pm 7</math> Tage] nach der letzten Einnahme der Studienmedikation) und an den Langzeit-Verlaufskontrollvisiten (etwa alle 3-4 Monate innerhalb des ersten Jahres, sowie etwa 2 Jahre nach der letzten Einnahme der Studienmedikation)</li> </ul> <p><b><u>Erhebungsmethoden der Daten für die Endpunkte in Studienteil A</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pharmakokinetik:</b> Zur Messung der Plasmakonzentrationen von VX-770 und dessen Metabolite M1 und M6 wurden Blutproben entnommen. An Tag 1 wurden die Proben vor der Dosiseinnahme sowie 2, 4, 6, 8 und 12 Stunden nach der Dosiseinnahme entnommen. An Tag 2 wurden die Proben innerhalb von 24 Stunden nach der Dosiseinnahme entnommen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b><u>Erhebungsmethoden der Daten für die Endpunkte in Studienteil B</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pharmakokinetik:</b> Zur Messung der Plasmakonzentrationen von VX-770 und dessen Metabolite M1 und M6 wurden kleine („sparse“) Blutproben entnommen. An Tag 1 und in Woche 24 wurden die Proben vor der Dosiseinnahme sowie 1,5, 3, 4 und 6 Stunden nach der Dosiseinnahme entnommen. An Tag 15 und in den Wochen 8 und 16 wurden die Proben vor der Einnahme der morgendlichen Dosis entnommen. Von Teilnehmern, welche die Studie vorzeitig beendeten, wurden die Proben im Rahmen der Visite bei einem vorzeitigen Studienabbruch entnommen.</li> <li>▪ <b>Spirometrie:</b> Die spirometrischen Messungen wurden gemäß der Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> vorgenommen. Folgende Parameter wurden gemessen: forciertes Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub> in Liter), forcierte Vitalkapazität (FVC in Liter), FEV<sub>1</sub>/FVC (Verhältnis sowie Anteil am erwarteten Normalwert für Alter, Geschlecht und Körpergröße), forciertes gemischtexpiratorischer Fluss (FEF<sub>25-75%</sub> in Liter/Sekunde sowie Anteil am erwarteten Normalwert für Alter, Geschlecht und Körpergröße)</li> <li>▪ <b>Messung der Chloridkonzentration im Schweiß:</b> Die Sammlung der Schweißproben erfolgte mithilfe eines Macroduct<sup>®</sup>-Sammelgeräts (Wescor, Logan, UT). Diese wurden zur Untersuchung, Interpretation der Ergebnisse und Eingabe in die Datenbank an ein Zentrallabor gesendet. Der Schweißchloridtest musste während der Behandlungs- und Erweiterungsphasen in Studienteil B innerhalb eines Zeitfensters von ±2 Stunden relativ zur Einnahme der morgendlichen Dosiseinnahme der Studienmedikation erfolgen, außer an Tag 1 in Studienteil B, an dem der Schweißchloridtest vor der Einnahme der Studienmedikation erfolgen musste und auch an Tag -1 in Studienteil B stattfinden konnte.</li> <li>▪ <b>Ausfüllen des CFQ-R:</b> Die Teilnehmer wurden gebeten, den CFQ-R in ihrer Muttersprache auszufüllen, falls validierte Übersetzungen zur Verfügung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>standen. Der Fragebogen wurde vor der Dosiseinnahme zum Zeitpunkt der entsprechenden Visite ausgefüllt. Der CFQ-R für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren (CFQ-R [Kind], formatiert für Befragter) wurde zusammen mit dem Prüfarzt oder einem Bevollmächtigten ausgefüllt, der CFQ-R für das Elternteil/Vormund (CFQ-R [Elternteil/Vormund]) wurde von den Eltern oder dem Vormund des Patienten ausgefüllt. Im Studienverlauf wurde diejenige Version des CFQ-R, die an Tag -14 ausgefüllt wurde, weiter verwendet. Der Fragebogen deckte die Bereiche Demographie, generelle Lebensqualität, Schule, Arbeit, Alltag und aus den Symptomen der CF entstehende Beschwerden ab. Der CFQ-R musste ausgefüllt werden, bevor irgendeine für die entsprechende Visite angesetzte Untersuchung stattfand.</p> <p><b>Sicherheitsparameter:</b> Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA (Version 12.0) kodiert. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die bei oder nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation begannen oder deren Schweregrad zunahm wurde gemäß Behandlungsarm (VX-770 oder Placebo) zusammengefasst.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Änderungen der Zielkriterien am 04. Februar 2009 im Rahmen der Protokolländerung Nr. 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung des sekundären Studienziels in Studienteil B zur Beurteilung der Sicherheit von VX-770 sowohl nach 24 Wochen (ursprüngliches Ziel) als auch nach 48 Wochen (hinzugefügt) der Behandlung zur Analyse weiterer Sicherheitsdaten, die in der Erweiterungsphase gesammelt wurden</li> <li>▪ Aufnahme eines weiteres sekundären Studienziels in Studienteil B: „Beurteilung der Wirksamkeit von VX-770 nach 48 Behandlungswochen bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die eine G551D-CFTR-Mutation auf mindestens einem Allel tragen“ zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770</li> <li>▪ Aufnahme eines weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunktes: „Absolute</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Veränderung des geschätzten FEV<sub>1</sub> relativ zum Ausgangswert bis zu Woche 48“ zur Beurteilung der Beständigkeit der Wirksamkeit von VX-770</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Änderung des tertiären Endpunktes „Therapie mit intravenösen Antibiotika“ in „Therapie mit neuen oder anderen Antibiotika gegen sinopulmonale Symptome und Beschwerden“</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für Studienteil A war die Aufnahme von mindestens 8 Patienten geplant (von denen mindestens 3 Patienten ein Alter zwischen 6 und 8 Jahren aufweisen mussten). Für diesen Studienteil wurde keine formale Fallzahlbestimmung vorgenommen. Die in der Evaluationsphase gewählte Fallzahl wurde jedoch als adäquat betrachtet, um die pharmakokinetischen Studienziele erreichen zu können.</p> <p>Für Studienteil B sollten mindestens 30 Patienten (einige konnten nach Abschluss von Studienteil A eintreten) eingeschlossen werden. Mindestens 20 der in Studienteil B randomisierten Patienten mussten an Tag -14 ein FEV<sub>1</sub> ≤ 90% des erwarteten Normalwerts aufweisen. Die Fallzahl von mindestens 30 an Studienteil B teilnehmenden Patienten basierte auf der Verfügbarkeit der Patientenpopulation und nicht auf statistischen Überlegungen. Daher bestand keine Teststärke zur Ermittlung signifikanter Behandlungseffekte. In Teil B der <i>multiple breath washout</i>-Unterstudie betrug die erwartete Teilnehmerzahl 8 Patienten. Diese Fallzahl wurde basierend auf der erwarteten Verfügbarkeit der Patientenpopulation an den beiden Studienzentren bestimmt.</p> <p>Das Ziel der vorliegenden Studie war die Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bei Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren sowie eine auf diese Altersgruppe bezogene Untersuchung der Vergleichbarkeit des in Studie 102 ermittelten Behandlungseffekts. Auf Grundlage der Daten des Patientenregisters der US Cystic Fibrosis Foundation und gemäß Schätzungen der Patientenzahlen mit der G511D-Mutation in Europa repräsentieren 30 Teilnehmer etwa 35% der geeigneten an CF leidenden Patienten mit einer leichten bis moderaten Lungenerkrankung in Nordamerika, Europa und Australasien im</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer G551D-Mutation auf mindestens einem Allel. (Anmerkung: Da es sich bei den teilnehmenden Studienzentren nur um eine Untergruppe derjenigen aus dem CF-Register handelte, repräsentierte die Fallzahl von 30 Teilnehmern einen höheren Anteil [&gt;35%] geeigneter Patienten).</p>
7b	<p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>	<p><b>Zwischenanalysen</b></p> <p>Es wurden zwei Sicherheitsgutachten durch das DMC durchgeführt.</p> <p>Das DMC begutachtete dabei die Sicherheit, nachdem 10 Patienten 8 Behandlungswochen abgeschlossen hatten, und ein weiteres Mal nachdem 15 Patienten 24 Behandlungswochen abgeschlossen hatten. Die erste Begutachtung wurde am 23. August 2010 abgeschlossen, die zweite am 14. Dezember 2010.</p> <p>Die Sicherheit wurde anhand von unverblindeten Sicherheitsdaten und unterstützende Daten für die Patientensicherheit beurteilt. An sämtlichen geplanten Zeitpunkten wurden ausschließlich deskriptive Analysen durchgeführt ohne formale Tests zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In beiden Fällen wurde vom DMC die Empfehlung ausgesprochen, die Studie ohne Änderungen fortzusetzen.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nachweis der Schwangerschaft eines weiblichen Patienten oder des weiblichen Partners eines männlichen Patienten</li> <li>▪ Entblindung der Zuteilung der Studienbehandlung für den Patienten, das Personal des Studienzentrums oder das Personal bei Vertex</li> <li>▪ Auftreten einer Arrhythmie oder einer Konduktanzanomalie bei einem Patienten, inklusive (aber nicht begrenzt auf) ein verlängertes QTcF-Intervall mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 oder mehr</li> <li>▪ Auftreten von erhöhten Werten für <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) von &gt;8 x ULN oder</li> <li>○ ALT oder AST &gt;5 x ULN für</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mehr als 2 Wochen oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtbilirubin &gt;2 x ULN und/oder klinischer Ikterus zusammen mit ALT und AST &gt;3 x ULN</li> <li>○ Keine überzeugende alternative Ätiologie (z. B. Virushepatitis, Alkoholabusus) für erhöhte Transaminasewerte, unabhängig von einer Verbesserung der ALT- oder AST-Werte</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beendigung der Studie durch Vertex, das DMC oder eine Regulationsbehörde</li> </ul> <p>Nach Absprache mit dem Prüfarzt und dem medizinischen Monitor konnte die Teilnahme eines Patienten bei Eintreten einer der folgenden Gründe beendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Manifestation eines medizinischen Zustandes, für deren Behandlung eine langfristige Begleittherapie mit einem der untersagten Medikamente notwendig war</li> <li>▪ Langfristige Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation</li> <li>▪ Auftreten eines lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignisses oder eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, welches den Patienten einem unmittelbaren Risiko aussetzte</li> <li>▪ Unzureichende Compliance des Patienten</li> <li>▪ Erhöhung der Werte im Leberfunktionstest auf 3 x ULN (bei normalen Ausgangswerten) oder eine Erhöhung über 5 x ULN (unabhängig davon, ob die Ausgangswerte normal waren)</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungslisten wurden von Vertex mithilfe der Software SAS, Version 9.13 generiert (SAS Institute Inc., SAS Campus Drive, Cary, North Carolina, USA).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer wurden den Gruppen im Verhältnis 1:1 innerhalb der durch die Schweregrade des FEV <sub>1</sub> % definierten Strata (<70%, 70-90% und >90% des erwarteten Normalwertes) zugeteilt. Die Strata wurden anhand der an Tag -14 gemessenen FEV <sub>1</sub> %-Werte bestimmt.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	<b><u>Geheimhaltung der Behandlungsfolge:</u></b> Zur Wahrung der Integrität der Verblindung waren 2 Biostatistiker am

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierungsprozess beteiligt: Ein mit der Studie involvierter und dem eigentlichen Behandlungscode gegenüber verblindeter Biostatistiker sowie ein unverblindeter Biostatistiker, der nicht an der Studie beteiligt war. Der Studien-Biostatistiker erzeugte die Randomisierungsspezifikation und den Dummy-Randomisierungscode, welche von dem unverblindeten Biostatistiker eingesehen und bestätigt wurden. Nach dieser Bestätigung erzeugte der unverblindete Biostatistiker die finale, produktive Randomisierungsliste, die dem IVRS/TWRS übermittelt wurde. Eine Kopie der finalen Randomisierungsliste wurde bei Vertex in einem versiegelten Originalitätsverschluss archiviert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Punkt 9
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?	<p>Erst in Studienteil B bestanden unterschiedliche Behandlungsarme, so dass in Studienteil A keine Verblindung stattfand.</p> <p><b><u>Verblindung in Studienteil B:</u></b></p> <p>Die Patienten, das gesamte Personal am Studienzentrum, inklusive des Prüfarztes, des Studienmonitors und dem Studienteam von Vertex, waren verblindet. Folgende Ausnahmen bestanden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jegliches Personal am Studienzentrum, für das die entsprechenden Informationen zur Wahrung der Patientensicherheit in einem lebensbedrohlichen medizinischen Notfall notwendig war</li> <li>▪ Jegliches Personal am Studienzentrum, für das die entsprechenden Informationen zur Wahrung der Sicherheit der Patienten und ihres Fötus im Falle einer Schwangerschaft notwendig war</li> <li>▪ Das GPS-Personal bei Vertex gemäß der Bearbeitungsregularien von SUEs</li> <li>▪ Der unverblindete Statistiker, der die finalen, produktiven Randomisierungslisten erstellte und nicht Teil des Studienteams war</li> <li>▪ Der Lieferant des IVRS/TWRS</li> <li>▪ Die klinische Versorgungskette bei</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vertex</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Das Komitee für Datenmonitoring (DMC)</li> <li>▪ Der für das DMC arbeitende Dienstleister für die unverblindete Analyse</li> </ul> <p>Das mit der Messung des Schweißchlorids betraute Laborpersonal sowie der diese Messungen begutachtende Monitor waren gegenüber den Schweißchloridwerten unverblindet, der Zuteilung der Interventionen gegenüber jedoch verblindet.</p> <p>Das Laborpersonal der Abteilung <i>Drug Metabolism and Pharmacokinetics</i> bei Vertex oder deren Vertreter waren gegenüber den Ergebnissen der Bioanalysen unverblindet, um die PK-Proben auswerten zu können, der Zuteilung der Interventionen gegenüber blieben sie jedoch verblindet. Ein nicht mit dem Studienablauf assoziierter Pharmakologe begutachtete die Ergebnisse der Bioanalysen dauerhaft, dieser verblieb jedoch gegenüber der Identität der Teilnehmer in der klinischen Datenbank verblindet (d. h. gegenüber der spezifischen Teilnehmernummer und der zugeteilten Behandlung).</p> <p>Die Sperre der Datenbank und die nachfolgenden Analysen basierten auf den Daten der ersten 24 Behandlungswochen, während die doppelblinde Erweiterungsphase von Woche 25 bis 48 weiterlief. Zur Wahrung der Studienintegrität wurde das Personal bei Vertex, das bei der Analyse und der Erstellung des Studienberichts für die Daten bis Woche 24 entblindet wurde, für die Erweiterungsphase vom Zeitpunkt der Entblindung bis zur Sperre der Datenbank für Woche 48 ersetzt.</p> <p><b>Entblindung individueller Teilnehmer</b></p> <p>Über das IVRS/IWRS konnte das Personal des Studienzentrums sowie Vertex im Notfall eine Entschlüsselung der studienbezogenen Codes vornehmen. Dieses System war im Studienverlauf 24 Stunden am Tag und 7 Tage in der Woche verfügbar.</p> <p>Im Falle einer Codeentschlüsselung musste der Prüfarzt oder dessen Vertreter den medizinischen Monitor bei Vertex über das <i>Emergency Clinical Service Call Center</i> bei Vertex vor der Entblindung kontaktieren. Weitere Details zur Kontaktaufnahme mit dem <i>Emergency Clinical Service Call Center</i> sind dem Studienreferenzhandbuch zu</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		entnehmen. Zusätzlich konnte Vertex die Entblindung individueller Teilnehmer aus Sicherheitsgründen jederzeit vornehmen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p><b><u>Studienteil A:</u></b>  <b>VX-770:</b> Je 100mg VX-770 als blaue, wachsfreie Filmtabletten zur oralen Einnahme</p> <p><b><u>Studienteil B:</u></b>  <b>VX-770:</b> Je 150mg VX-770 als blaue, Filmtabletten mit Wachs zur oralen Einnahme</p> <p><b>VX-770 Placebo:</b> Je 0mg VX-770 als blaue Filmtabletten mit Wachs zur oralen Einnahme</p> <p>Sowohl VX-770 als auch VX-770 Placebo wurden in identischen Verpackungen geliefert, ausgezeichnet als „150mg Tabletten“.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Studienteil A:</u></b>  In Studienteil A fanden keine Wirksamkeitsanalysen statt.</p> <p><b><u>Safety Set:</u></b>  Alle Patienten, die mindestens 1 Dosis VX-770 erhielten.</p> <p><b><u>Studienteil B:</u></b>  Im statistischen Analyseplan (SAP) wurden folgende Analysesets definiert:</p> <p><b><u>Randomized Set:</u></b>  Alle in einen Behandlungsarm randomisierten Teilnehmer, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation erhielten oder nicht.</p> <p><b><u>Full Analysis Set (FAS):</u></b>  Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. VX-770 oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie randomisiert“, d. h. dass die Patienten entsprechend dem Studienarm analysiert wurden, in den sie randomisiert worden waren, nicht nach der eigentlich erhaltenen Medikation. Alle Analysen außer der Sicherheitsanalysen erfolgten anhand des FAS.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Per Protocol Set (PPS):</b></p> <p>Das PPS bestand aus allen Patienten im FAS ohne schwerwiegende Protokollverletzungen, die mindestens 80% an Compliance bezüglich der Studienmedikation aufwiesen und mindestens 80% der Analysephase abgeschlossen hatten.</p> <p>Aus der Analyse in Woche 24 wurden diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV<sub>1</sub>-Messung verzeichneten und die keine Messung des FEV<sub>1</sub> in Woche 24 aufwiesen.</p> <p>Aus der Analyse in Woche 48 wurden diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV<sub>1</sub>-Messung verzeichneten.</p> <p>Schwerwiegende Protokollverletzungen waren definiert als solche, die einen substanziellen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit haben würden.</p> <p>Die Analyse des PPS wurde für den primären und die sekundären Endpunkte durchgeführt, um eine aussagekräftige Schlussfolgerung für die Wirksamkeit in Woche 24 und Woche 48 ziehen zu können. Sämtliche Kriterien zur Identifizierung der zum PPS gehörenden Patienten in den Wochen 24 und 48 wurden vor der Entblindung der Studie in Woche 24 definiert.</p> <p><b>Safety Set:</b></p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation (d. h. VX-770 oder Placebo) erhielten. Die Zuteilung der Behandlungen in das FAS erfolgte „wie behandelt“, d. h. dass die Patienten nach der eigentlich erhaltenen Medikation analysiert wurden, nicht entsprechend dem Studienarm, in den sie randomisiert worden waren. Sämtliche Sicherheitsanalysen wurden anhand des Safety Sets durchgeführt.</p> <p><b>Statistischer Analyseplan für Studienteil B:</b></p> <p>Der <b>primäre Wirksamkeitsendpunkt</b> war die absolute Veränderung des Anteils des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert bis Woche 24 relativ zum Ausgangswert. Die primäre Analyse für diesen Endpunkt basierte auf einem Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen (<i>mixed-effects model for repeated measures</i>, MMRM). Für diese Analyse wurden fehlende Daten nicht ersetzt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzlich zu der primären Analyse, die auf dem FAS basierte, wurde eine unterstützende Analyse anhand des PPS vorgenommen. Zur Bestimmung der Robustheit der primären Analyse wurden Berechnungen mithilfe unterschiedlicher Varianz-Kovarianzmatrizen im MMRM vorgenommen, zusammen mit nichtparametrischen Analysen und Kovarianzanalysen unter Ersetzung fehlender Daten durch <i>last observation carried forward</i>, <i>worst-case</i>- und <i>dropout reason-based</i>-Methoden.</p> <p>Die <b>sekundären Wirksamkeitsparameter</b> waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß in den Wochen 24 und 48 relativ zum Ausgangswert</li> <li>▪ Absolute Veränderung der Punktzahl im CFQ-R in den Wochen 24 und 48 relativ zum Ausgangswert</li> <li>▪ Absolute Veränderung des Anteils des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert bis Woche 48 relativ zum Ausgangswert</li> <li>▪ Absolute Veränderung des Körpergewichts in den Wochen 24 und 48 relativ zum Ausgangswert</li> </ul> <p>Die Analysen für die ersten drei Parameter waren ähnlich der für den primären Wirksamkeitsendpunkt. Die Analyse der Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert basierte jedoch auf einem linearen Effektmodell. Die primäre Analyse der sekundären Wirksamkeitsparameter erfolgte auf Basis des PPS.</p> <p>Zur Bestimmung der Robustheit der primären Analyse bezüglich der Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert wurden folgende alternative Endpunkte verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nach Alter, Geschlecht adjustiertes Körpergewicht, analysiert als <i>weight-for-age</i> z-Werte (anhand der Wachstumstabellen der <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> [CDC] berechnet)</li> <li>▪ <i>Body mass index</i> (BMI)</li> <li>▪ Nach Alter, Geschlecht adjustierter BMI, analysiert als <i>BMI-for-age</i> z-Werte (anhand der Wachstumstabellen der CDCs berechnet)</li> </ul>

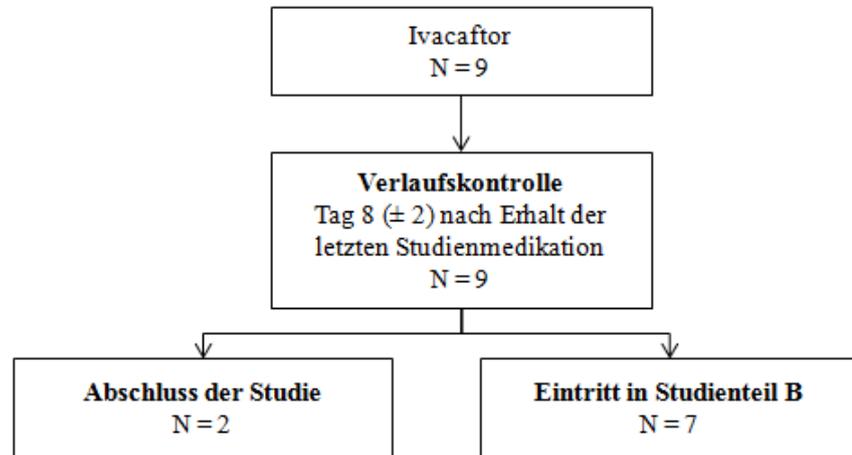
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zu den <b>tertiären Wirksamkeitsparametern</b> gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auftreten pulmonaler Exazerbationen</li> <li>▪ Antibiotikatherapie aufgrund sinopulmonaler Symptome und Beschwerden</li> <li>▪ Ambulante Arztbesuche aufgrund von CF</li> <li>▪ Anzahl Hospitalisierungen</li> <li>▪ Rate der Degeneration des FEV<sub>1</sub></li> <li>▪ Absolute Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert</li> </ul> <p>Die primäre Analyse der tertiären Parameter fand lediglich anhand des FAS statt. Die oben angegebenen ereignisbasierten Variablen wurden folgendermaßen parametrisiert: Anzahl (negative Binomialregression), Dauer (Anzahl Tage; stratifizierter <i>Wilcoxon</i>-Rangsummentest) und Zeit bis zum ersten Auftreten (<i>Cox</i>-Regression und <i>Kaplan-Meier</i>-Methoden).</p> <p>Die Rate der Degeneration des FEV<sub>1</sub> wurde auf ähnliche Weise mittels eines linearen Effektmodells analysiert wie die Veränderung des Körpergewichts relativ zum Ausgangswert in der primären Analyse.</p> <p>Die Analyse der Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert erfolgte auf ähnliche Weise wie die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes.</p> <p>Folgende zusätzliche spirometrische Endpunkte wurden auf ähnliche Weise wie die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes analysiert (es fand keine Sensitivitätsanalyse statt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ forciertes Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub> in Liter)</li> <li>▪ forcierte Vitalkapazität (FVC in Liter)</li> <li>▪ Verhältnis FEV<sub>1</sub>/FVC</li> <li>▪ forcierter gemischtexpiratorischer Fluss (FEF<sub>25-75%</sub> in Liter/Sekunde)</li> </ul> <p>Zudem fanden Analysen der relativen Veränderung des Anteils des FEV<sub>1</sub> am erwarteten Normalwert relativ zum Ausgangswert, der absoluten und relativen Veränderungen des Anteils des FVC am erwarteten Normalwert relativ zum Ausgangswert, des Anteils des FEF<sub>25-75%</sub> am erwarteten Normalwert und des Anteils des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>FEV<sub>1</sub>/FVC am erwarteten Normalwert statt.</p> <p><b>Sicherheitsparameter:</b> Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die bei oder nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation begannen oder deren Schweregrad zunahm wurde gemäß Behandlungsarm (VX-770 oder Placebo) zusammengefasst.</p> <p>Es wurden deskriptive Statistiken (Rohdaten) bezüglich der Blutchemie, Hämatologie, Vitalzeichen und der EKG-Parameter angefertigt. Zudem wurden <i>change-from-baseline</i>- und <i>shift-from-baseline</i>-Analysen bezüglich der Blutchemie, Hämatologie, Vitalzeichen und der EKG-Parameter vorgenommen. Es wurden Zusammenfassungen der Anzahl und prozentualen Anteile von Patienten mit im Behandlungsverlauf verschlechterten Leberfunktionswerten (z. B. kategorisiert als 3 x ULN oder 5 x ULN) dargestellt. Die Anzahl und prozentualen Anteile der Patienten bezüglich der maximalen Werte und maximalen Veränderungen relativ zum Ausgangswert im QT/QTc-Intervall wurden analysiert. Eine Shift-Tabelle für EKG-Komplexe wurde analysiert und eine Liste anomaler EKG-Komplexe aus den 24-stündigen ambulanten Messungen erstellt.</p> <p>Sämtliche statistische Analysen wurden von der Firma Biometrics (Biostatistik und Statistische und Daten-bezogene Programmierung) mithilfe der validierten Version 9.2 TS Level 2M3 des SAS-Systems (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den <b>primären Endpunkt</b> fanden folgende Subgruppenanalysen mit denselben Methoden wie für die primäre Analyse statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schweregrad des FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (&lt;70%, 70-90%, &gt;90% sowie ≤90% des erwarteten Normalwerts)</li> <li>▪ Geografische Region (Nordamerika, Europa und Australasien)</li> <li>▪ Geschlecht (weiblich und männlich)</li> </ul> <p>Die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen basierten auf dem FAS.</p> <p>Für die <b>sekundären Endpunkte</b> fanden folgende Subgruppenanalysen mit denselben</p>

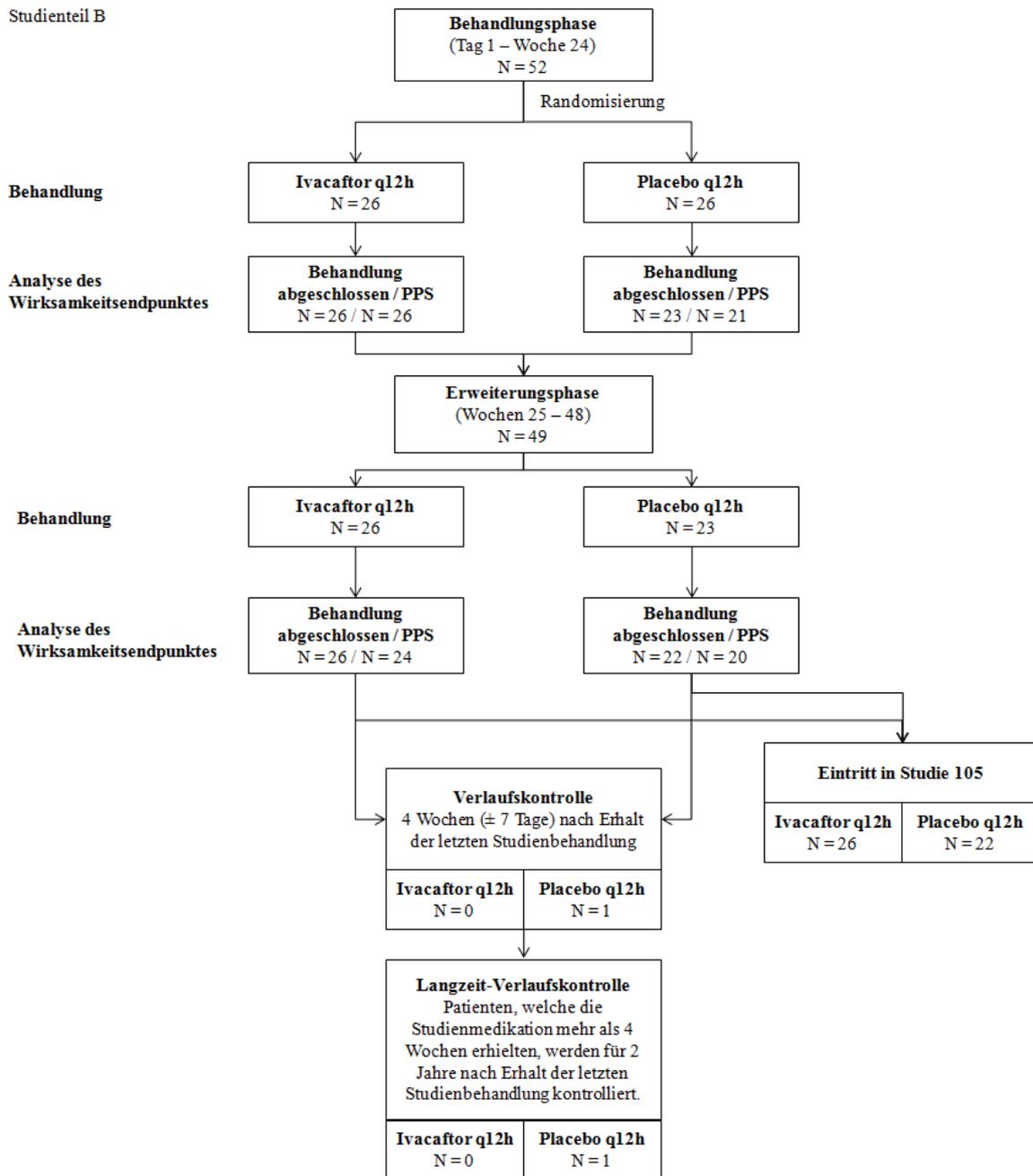
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Methoden wie für die primäre Analyse statt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schweregrad des FEV<sub>1</sub>% zu Studienbeginn (&lt;70%, 70-90% und &gt;90% des erwarteten Normalwerts)</li> <li>▪ Geografische Region (Nordamerika, Europa und Australasien)</li> <li>▪ Geschlecht (weiblich und männlich)</li> </ul> <p>Die Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen basierten auf dem FAS.</p>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p><b>Studienteil A:</b></p> <p>Insgesamt wurden in Studienteil A 9 Patienten aufgenommen, von denen alle jeweils 100mg Ivacaftor als orale Einzeldosis einnahmen. Von diesen traten 7 Patienten in den Studienteil B über.</p> <p><b>Studienteil B:</b></p> <p>a) 52 Patienten wurden in Studienteil B eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in die Ivacaftor q12h- und Placebo q12h-Studienarme verteilt:</p> <p style="padding-left: 20px;">26 Patienten im Ivacaftor-Studienarm 26 Patienten im Placebo-Studienarm</p> <p>b) Behandlung mit der Studienmedikation in den Wochen 1-24:</p> <p style="padding-left: 20px;">26 Patienten im Ivacaftor-Studienarm 23 Patienten im Placebo-Studienarm</p> <p>Behandlung mit der Studienmedikation in den Wochen 25-48:</p> <p style="padding-left: 20px;">26 Patienten im Ivacaftor-Studienarm 23 Patienten im Placebo-Studienarm</p> <p>c) Abschluss der Behandlung im PPS nach 24 Wochen:</p> <p style="padding-left: 20px;">26 Patienten im Ivacaftor-Studienarm 21 Patienten im Placebo-Studienarm</p> <p>Abschluss der Behandlung im PPS nach 48 Wochen:</p> <p style="padding-left: 20px;">24 Patienten im Ivacaftor-Studienarm 20 Patienten im Placebo-Studienarm</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Wochen 1-24:</b></p> <p><b>Ivacaftor-Studienarm:</b> Keine Abbrüche</p> <p><b>Placebo-Studienarm:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bis Woche 24 brachen im Placebo-Studienarm 3 Patienten die Behandlung mit folgenden Begründungen ab:</p> <p>Für 1 Patient wurde die Einwilligung zurückgezogen, die Einnahme der Studienmedikation wurde abgebrochen, und die letzte Verlaufskontrollvisite fand nicht statt.</p> <p>1 Patient benötigte eine nicht zugelassene Medikation, die Einnahme der Studienmedikation wurde abgebrochen und der Patient ging in die Langzeit-Verlaufskontrollphase ein.</p> <p>Bei 1 Patient lag keine G551D-Mutation im CFTR-Gen vor, die Einnahme der Studienmedikation wurde abgebrochen, und die letzte Verlaufskontrollvisite fand statt.</p> <p><b><u>Wochen 25-48:</u></b></p> <p><b>Ivacaftor-Studienarm:</b> Keine Abbrüche</p> <p><b>Placebo-Studienarm:</b> 22 Patienten schlossen die Behandlung mit der Studienmedikation im Placeboarm ab. 1 Patient brach die Einnahme der Studienmedikation zwischen Woche 24 und 48 ab. 1 Patient schloss die Behandlungsphase aufgrund von SUEs (Anpassungsstörung, Veränderung der Stimmung und des Verhaltens, Trennungsangst) und die Verlaufskontrollphase nicht ab.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p><b><u>Studienteil A:</u></b> <b>Beginn:</b> 05. August 2009 (Datum der ersten unterschriebenen Einverständniserklärung) <b>Abschluss:</b> 02. November 2009 (Datum der letzten Visite des letzten Patienten)</p> <p><b><u>Studienteil B:</u></b> <b>Beginn:</b> 12. März 2010 (Datum der ersten unterschriebenen Einverständniserklärung) <b>Abschluss:</b> 28. April 2011 (Datum der letzten Visite des letzten Patienten in Woche 48)</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Behandlungsphase der Studie wurde plangemäß nach der letzten Visite des letzten Patienten in Woche 48 beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Studienteil A



Studienteil B



**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*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 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX08-770-102

**Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens**

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

**Studie:** Ramsey et al. N Engl J Med 2011, 365(18):1663-72

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Ramsey et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. N Engl J Med 2011, 365(18):1663-72	A
Ergänzender Appendix zu A	B
Studienprotokoll zu A (Protocol VX08-770-102)	C

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

#### 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:

---

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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:** Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Ereignisfreies Intervall ohne zur Hospitalisierung führende pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Ereignisfreies Intervall ohne mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Gesamttage mit pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Gesamttage im Krankenhaus aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Gesamttage der Therapie mit i.v. Antibiotika aufgrund von pulmonalen Exazerbationen bis Woche 48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Punktzahl des EQ-5D bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%) im Studienverlauf

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Studie:** VX08-770-103

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report, Protocol VX08-770-103: 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	A

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

#### 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:

---

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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:** Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI) bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) im Studienverlauf

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß bis Woche 24/48

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Studie:** VX08-770-105

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Synopsis, Interim Analysis #2 Protocol VX08-770-105: <i>An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects with Cystic Fibrosis</i>	A

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

---

Es handelt sich um eine Open-Label Rollover-Studie, in die Patienten aus den Studien VX08-770-102 und -103 eingeschlossen wurden. Es gab nur einen Behandlungsarm mit 150mg Ivacaftor 2x täglich.

---

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:

---

Die der Auswertung in diesem Dossier zugrunde liegende Interimsanalyse der Open-Label Rollover-Studie fand zu einem Zeitpunkt statt, an dem die Patienten aus Studie VX08-770-102 insgesamt für 96 Wochen mit Ivacaftor behandelt wurden, die Patienten aus Studie VX08-770-103 jedoch nur für 72 Wochen.

---

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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:

---

Die eingeschlossenen Gruppen aus den Studien VX08-770-102 und -103 weisen deutlich unterschiedliche Fallzahlen auf: jeweils n=144 und n=48. Es erfolgte keine adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse.

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### 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:

---

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie

---

#### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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:** Anzahl und Dauer pulmonaler Exazerbationen**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

---

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung des Körpergewichts (absolut; z-Wert des BMI)

### 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

---

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R

### 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

---

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt:** Veränderung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>%)

### 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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Studie:** Modellsimulation der Mortalität

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modellsimulation	A

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

---

Es handelte sich um eine Modellsimulation, nicht um eine klinische Studie.

---

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:

---

Es handelte sich um eine Modellsimulation, nicht um eine klinische Studie.

---

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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

#### 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:

---

Es handelte sich um eine Modellsimulation, nicht um eine klinische Studie.

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Modellsimulation, nicht um eine klinische Studie.

---

#### 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:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Es handelte sich um die Simulation eines Überlebensmodells. In dieses geht die Annahme ein, dass durch die Therapie mit Ivacaftor eine Verbesserung des Gewichts und der Lungenfunktion erzielt wird, entsprechend der Ergebnisse aus den RCTs VX08-770-102 und 103 (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.7 und 4.3.1.3.1.10). Daher besteht eine gewisse Steuerung des Ergebnisses zugunsten von Ivacaftor, die sich allerdings aufgrund der Natur von Modellsimulationen nicht verhindern lässt.

---

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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:** Ermittlung des Überlebensvorteils deutscher Patienten mit zystischer Fibrose unter Ivacaftor

### 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

---

Es handelte sich um eine Modellsimulation, nicht um eine klinische Studie.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzungen sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzungen in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Protokollverletzungen 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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 Protokollverletzungen 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:

---

Es handelte sich um eine Modellsimulation, nicht um eine klinische Studie.

---

### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

Es handelte sich um die Simulation eines Überlebensmodells. In dieses geht die Annahme ein, dass durch die Therapie mit Ivacaftor eine Verbesserung des Gewichts und der Lungenfunktion erzielt wird, entsprechend der Ergebnisse aus den RCTs VX08-770-102 und 103 (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.7 und 4.3.1.3.1.10). Daher besteht eine gewisse Steuerung des Ergebnisses zugunsten von Ivacaftor, die sich allerdings aufgrund der Natur von Modellsimulationen nicht verhindern lässt.

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: