

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Ivacaftor

Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	6
1. Einführung.....	11
2. Nutzenbewertung.....	11
2.1. Fragestellung	11
2.2. Studiencharakteristika.....	12
2.3. Endpunkte	21
2.4. Ergebnisse zum Zusatznutzen	36
2.5. Liste der eingeschlossenen Studien:.....	54
2.6. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	54
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	55
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	56
3.1. Design und Methodik der Studien	56
3.2. Endpunkte und Effekte.....	58
Referenzen.....	64
Anhang	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der pivotalen Zulassungsstudien und ihrer Erweiterungsphase

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 4: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studien VX08-770102 & 103

Tabelle 5a: Matrix der primären Endpunkte und der vom pU als patientenrelevant angesehenen Symptome, Datenverfügbarkeit

Tabelle 5b: Matrix von weiteren als patientenrelevant erachteten, in den Zulassungsstudien definierten sekundären Endpunkten, Datenverfügbarkeit

Tabelle 5c: Matrix weiterer, in den Zulassungsstudien definierter sekundärer, tertiärer und explorativer Endpunkte und deren Datenverfügbarkeit

Tabelle 6: Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene (Ivacaftor vs. Placebo)

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente

Tabelle 8: Studienergebnisse der Wirksamkeit (Ivacaftor vs. Placebo)

Tabelle 9: Ergebnisse der Nebenwirkungen (Ivacaftor vs. Placebo)

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESCF	Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
FEF25-75%	Forced expiratory flow (FEF) 25-75%
FEV1	Forciertes Einsekundenvolumen
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
GRCQ	Global-rating-of-change-questionnaire
i.v.	intravenös
Kg	Kilogramm
LoE	Level of Evidence
MCID	Minimal clinical important difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PAC-SYM	Patient Assessment of Constipation Symptoms
PPS	Per Protocol Set
PRO	patient-reported outcome
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standard Deviation
SEM	standard error of the mean
SOC	Systemorganklasse

SoE	Strength of Evidence
SS	Safety Set
WHO	World Health Organisation

Hintergrund

Ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahin gehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ivacaftor in seiner Sitzung am 06. November 2012 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15.08.2012 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. November 2012 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren

eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

Zusammenfassung der Dossierbewertung

Ivacaftor ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Potentiatoren. Es wird zur Behandlung der Mukoviszidose [zystische Fibrose (CF)] bei Patienten mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen eingesetzt.

Bei den zur Bewertung von Ivacaftor vorliegenden Studien handelt es sich um zweiarmlige, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studien der Phase III. Aufgrund der insgesamt adäquaten Operationalisierung und Erhebung der a priori definierten Endpunkte des pharmazeutischen Unternehmers (pU), kann das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Lediglich bleibt aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren [mixed-effects model for repeated measures (MMRM) oder gemischtes lineares Modell] unklar, zu welchem Patientenanteil Messdaten vorliegen. Zudem ist die fehlende Fallzahlplanung und -berechnung in Studie 103 bzw. der allgemein niedrige Stichprobenumfang anzumerken. Eine Einschränkung der Aussagekraft hinsichtlich der Studienergebnisse kann demzufolge nicht ausgeschlossen werden.

In Studie 102 wurde Ivacaftor bei 83 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zweimal täglich oral gegen 78 Patienten unter Placebo über 24 bzw. 48 Wochen getestet. In Studie 103 wurden Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren eingeschlossen, 26 Patienten unter einer zweimal täglichen Gabe mit Ivacaftor wurden im Vergleich mit 26 Patienten unter Placebo über einen Zeitraum von 24 bzw. 48 Wochen evaluiert. Die Population beider Studien beschränkt sich dabei auf Patienten, die auf mindestens einem Allel eine G551D-Mutation aufweisen. Weiterhin waren Patienten unter der Therapie durch Inhalation hyperosmolarer NaCl Lösung von der Studie ausgeschlossen.

Die Einnahme von Begleitmedikationen war während des gesamten Studienverlaufes erlaubt, unterschied sich jedoch sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Studienarmen. Eine mögliche Verzerrung kann infolge des Ungleichgewichtes nicht ausgeschlossen werden.

Mortalität

In den Studien 102 und 103 wurden keine Todesfälle beobachtet.

Als Surrogatendpunkte für die Mortalität sieht der Hersteller zum einen das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1%) und zum anderen das Körpergewicht. Hinweise zur Patientenrelevanz dieser Endpunkte und einer Korrelation mit dem Gesamtüberleben sind aus den Studienunterlagen zu entnehmen. Desweiteren gibt ein vom Hersteller erstelltes Überlebensmodell unterstützende Hinweise darauf, dass eine Korrelation zwischen dem Surrogat (FEV1% oder Körpergewicht) und dem Gesamtüberleben besteht. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einem der entsprechenden Surrogate und dem Gesamtüberleben bleibt jedoch offen. Hierzu fehlen weiterhin prospektive Langzeitstudien.

Morbidität

Die Endpunkte FEV1% und Körpergewicht werden als wichtige Parameter in Wirksamkeitsstudien zur CF erachtet. Eine entsprechende Erhebung der Einflussgrößen wird demnach in Leitlinien empfohlen. In beiden Studien wurden hinsichtlich des FEV1% und dem Körpergewicht statistisch signifikante Vorteile sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 unter Ivacaftor gegenüber der Placebothherapie erzielt.

Für eine präzisere Einschätzung des Effektes auf die Lungenfunktion regt die EMA die Untersuchung weiterer Lungenfunktionsparameter [z. B. Forcierte Vitalkapazität (FVC); Forced expiratory flow (FEF) 25/75], und die Erhebung klinisch relevanter Endpunkte wie z. B. Exazerbationen an.

Das Körpergewicht ist, vor allem bei Kindern, als patientenrelevant einzustufen. Dabei ist eine alleinige Angabe des Gewichts in Kilogramm (Kg) weniger aussagekräftig. Die Angaben des Herstellers zum 'Body Mass Index' (BMI) sowie alters- und geschlechtsadjustierte z-Werte sind vorzuziehen.

Ein weiterer Endpunkt waren pulmonale Exazerbationen. Aufgrund der geringen Ereignisrate in Studie 103 konnte nur eine Auswertung in Studie 102 vorgenommen werden. Die Aussagekraft hinsichtlich dieses Endpunktes ist demnach eingeschränkt auf Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikagabe führen, sind als patientenrelevant anzusehen. Studie 102 wies in folgenden Erhebungen statistisch signifikante Ergebnisse auf: Anzahl und ereignisfreies Intervall pulmonaler Exazerbationen allgemein sowie dem ereignisfreien Intervall pulmonaler Exazerbationen, die zu einer i.v. Antibiotikatherapie führten, zu Woche 24 und 48; dem ereignisfreien Intervall pulmonaler Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten zu Woche 48; der Dauer von pulmonalen Exazerbationen nach 48 Wochen inklusive denjenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikagabe führten.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde sowohl anhand eines krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments [Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) unter Verwendung zweier Versionen (Kinder und Erwachsene) als auch anhand eines generischen Fragebogens (EQ-5D) erfasst. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten ['patient-reported outcome (PRO)'] misst. In den Studien wurde lediglich eine Domäne („Atmungssysteme“) als sekundärer Endpunkt a priori definiert. Bezüglich dieser Domäne zeigten sich in Studie 103 statistisch signifikante Ergebnisse bei der Befragung der Eltern/Erziehungsberechtigte zum Zeitpunkt von 24 Wochen. Die anderen Ergebnisse in dieser Studie wiesen zwar allgemein summarische Verbesserungen unter Ivacaftor auf, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Eine geringe Fallzahl in der Studie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren kann ein möglicher Grund für das Nichterreichen eines statistisch signifikanten Unterschiedes sein. In der Studie bei Patienten ab 12 Jahren (Studie 102) war durchgehend eine statistisch signifikante Verbesserung unter Ivacaftor zu verzeichnen. Dieser Vorteil nahm während des Studienverlaufes zu. In dieser Studie wurden keine Angaben zu den Ausgangswerten

gemacht, so dass dies eine präzise Einschätzung des Effektes limitiert. Die Validität dieses Instrumentes für beide Fassungen kann aufgrund des Vorliegens deutscher als auch internationaler Validierungsstudien als belegt angesehen werden. Im Gegensatz dazu ist die durch den Hersteller verwendete minimal klinisch relevante Differenz (MCID) in Frage zu stellen. Die Übertragung der MCID von mindestens 4 Punkten für sowohl Kinder als auch Erwachsene, beruht auf einer einzigen Literaturquelle. In dieser Quelle wurde auf Basis des Ergebnisses einer Studie eine kombinierte MCID von 4 Punkten ermittelt. Eine gepoolte MCID für beide Populationen ist nicht sinnvoll, die Übertragbarkeit bleibt aufgrund weiterer methodischer Anmerkungen (z. B. unterschiedliche Zielpopulation, Patientenanzahl, Ausgangswerte in den Studien etc.) fraglich.

In Bezug auf die Erhebungen anhand des generischen EQ-5D Fragebogens, zeigten sich zusätzlich statistisch signifikante Vorteile unter einer Therapie mit Ivacaftor zu beiden Beurteilungszeitpunkten. Der EQ-5D gilt als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität. Eine Verwendung dieses generischen Fragebogens zusätzlich zu der Erhebung der Lebensqualität durch den CFQ-R ist wünschenswert. Ob die Anwendung des EQ-5D für diese Indikation geeignet ist, muss jedoch geklärt werden.

Nebenwirkungen

Angaben bezüglich der Nebenwirkungen sind, ohne statistischen Gruppenvergleich, von deskriptiver Natur. Die Erhebung erfolgte dabei adäquat unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und dem Preferred Term (PT) entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 12.0). Ereignisse wurden einmalig gezählt, hinsichtlich der Schwere wurde jeweils der höchste Schweregrad gewählt. Demnach kann von einem allgemein niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Es traten keine Todesfälle während des Verlaufes beider Studien auf.

Für alle bzw. fast alle Patienten in beiden Studienarmen wurden unerwünschte Ereignisse beobachtet (96,2%-100%).

Schwere unerwünschte Ereignisse [42,3% vs. 24,1% (Studie 102) / 23,1% vs. 19,2% (Studie 103)] oder unerwünschte Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten [5,1% vs. 1,2% (Studie 102 / 3,8% vs. 0%)], traten in beiden Studien nach 48 Wochen seltener unter Ivacaftor auf. Letztere waren allgemein selten und waren dabei nicht immer mit der Studienmedikation assoziiert.

Die häufigsten spezifischen Nebenwirkungen waren respiratorische Nebenwirkungen. Zu nennen sind dabei die mit der CF assoziierte Lungenerkrankung und Hämoptysen (die zwei häufigsten berichteten schweren unerwünschten Ereignisse). Diese respiratorischen Nebenwirkungen können gleichzeitig auch als Wirksamkeitsparameter betrachtet werden. Sie entsprechen dabei teilweise den sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen und stellen somit gleichzeitig Kriterien zur Operationalisierung der pulmonalen Exazerbationen dar.

1. Einführung

Bei Ivacaftor (Handelsname Kalydeco™) handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der CFTR-Potentiatoren zur Behandlung der CF bei Patienten mit der G551D-Mutation im CFTR-Gen. Es handelt sich um eine Punktmutation, bei der das Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Protein an der Zelloberfläche zwar vorhanden, das Gating jedoch gestört ist. Zu der konkreten Zielpopulation gehören:

- CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die eine G551D-Mutation im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel aufweisen.
- CF-Patienten im Alter von 12 Jahren und älter, die eine G551D-Mutation im CFTR-Gen auf mindestens einem Allel aufweisen.

Die G551D-Mutation führt zu einem Austausch der Aminosäure Glyzin durch Asparaginsäure und wird nur bei ca. 4-5% der Mukoviszidose-Patienten beobachtet. Daher wurde Ivacaftor zur Behandlung der CF von der European Medicines Agency (EMA) am 8. Juli 2008 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ('orphan drug') ausgewiesen. Es zielt darauf ab, den Chloridtransport durch den Kanal zu verbessern, in dem das Gating beeinflusst und zu einer Bekämpfung der mit der Krankheit assoziierten Symptome – wie u.a. Infektionen, Entzündungen, Obstruktionen der Atemwege durch viskosen Schleim sowie Malabsorptionsstörungen durch Beeinträchtigungen des Pankreas – beiträgt. Die Einnahme von Ivacaftor erfolgt zweimal täglich alle 12 Stunden bevorzugt mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Die Zulassung für die EU wurde am 23. Juni 2012 für eine Dosierung von 150 mg (300 mg Tagesgesamtdosis) erteilt. Zurzeit stehen für CF mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen symptomatische Therapieoptionen zur Kontrolle der mit dieser Erkrankung einhergehenden Symptome und Komplikationen zur Verfügung. Die einzige nicht-medikamentöse Therapieoption stellt die Lungentransplantation dar, die jedoch nur auf eingeschränkte Patientenpopulationen anwendbar ist und eigene Risiken sowohl vor und nach der Transplantation mit sich bringt.

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Ivacaftor ist ein Orphan Drug zur Behandlung der CF. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Für diese Fälle wird eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung nicht herangezogen. Bei Ivacaftor handelt es sich um das einzige Arzneimittel, das für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist.

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 3 Kapitel plus Anhänge (Datenextraktionsbögen), in denen die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung vorgestellt werden. Dabei

handelt es sich um eine Darstellung der pivotalen Zulassungsstudien mit ihren Charakteristika und den gewählten Endpunkten bzw. den Erhebungsinstrumenten, die Einschätzung des Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene, eine Wiedergabe der wesentlichen Ergebnisse und einer abschließenden Bewertung der Studienunterlagen.

Die der Zulassung zugrunde liegenden Studien sind:

- Studie VX08-770-102 (Phase III): randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, Parallelgruppen-Studie.
- Studie VX08-770-103 (Phase III): randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde, Parallelgruppen-Studie in zwei Teilen (A und B).

Offene Erweiterungsphase (Status: laufend):

- Studie VX08-770-105 (Phase III): Offene Studie mit Patienten aus den Studien 102 und 103. In dieser Studie wechselten die Patienten aus den Placebo-Gruppen auf eine Therapie mit Ivacaftor.

2.2. Studiencharakteristika

Bei VX08-770-102 und VX08-770-103 (im Folgenden Studie 102 und Studie 103 genannt) handelt es sich um die der Zulassung zugrunde liegenden Studien. Beide Phase III Studien sind multizentrisch, doppelblind, randomisiert, kontrolliert mit Parallelgruppendesign, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung mit zweimal täglich 150 mg Ivacaftor gegenüber Placebo, über eine 24-wöchige Behandlungsphase mit einer erweiterten Behandlungsphase bis zu Woche 48 untersucht wurde. Dabei schloss Studie 102 Patienten mit einer GF551D-Mutation im Alter von 12 Jahren oder älter ein, während sich Studie 103 auf Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren beschränkte.

Die Nutzenbewertung stützt sich ausschließlich auf die pivotalen Zulassungsstudien.

In der zum Zeitpunkt der Bewertung noch laufenden, aber nicht mehr rekrutierenden offenen Erweiterungsphase (Studie 105), wird die Behandlung der Patienten mit Ivacaftor bis zu Woche 96 fortgesetzt.

Die offene Erweiterungsphase kann dabei als unterstützend angesehen werden. In dieser Studie war, im Gegensatz zu den Studien 102 und 103, die Anwendung von hypertonen Natriumchlorid-Inhalationen erlaubt.

Aufgrund des z.Zt. noch als „laufend“ bezeichneten Status und der entsprechend unvollständigen Datenlage, wird diese Studie lediglich der Vollständigkeit wegen in die Darstellung der Studien aufgenommen, findet jedoch keine weitere Berücksichtigung bei der Bewertung (vgl. Tabelle 1). Die Darstellung von Studie 103 betrifft im weiteren Verlauf der Bewertung ausschließlich Teil B der Studie, da nur in diesem Studienteil die Wirksamkeit von Ivacaftor gegenüber einem Komparator untersucht wurde. Primäres Studienziel von Teil A war die Untersuchung der Pharmakokinetik einer oral verabreichten Einzeldosis von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit

einer G551D-Mutation auf mindestens einem Allel. Dabei wurden 8 Patienten eingeschlossen.

Tabelle 1: Charakterisierung der pivotalen Zulassungsstudien und ihrer Erweiterungsphase

Studie	VX08-770-102	VX08-770-103	VX08-770-105 [‡]
Design	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Phase III	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, in zwei Teilen, Phase III	Offene, roll-over [▲] , Phase III
Population[§]	Patienten mit CF und der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 12 Jahren oder älter.	Patienten mit CF und der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter zwischen 6 und 11 Jahren.	Patienten mit CF und der G551D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie von 12 Jahren oder älter aus den beiden Zulassungsstudien (102 und 103).
Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Ivacaftor 150 mg oral N (Anzahl)=84 Placebo 150 mg oral N=83	Teil A: Ivacaftor 150 mg oral N=8 Teil B: Ivacaftor 150 mg oral N=26 Placebo 150 mg oral N=26	Ivacaftor 150 mg Aus Studie 102: N=144 Aus Studie 103: N=48 Insgesamt: N=192
Studien- dauer	<u>Run-in Phase:</u> 14 Tage <u>Behandlungsphase:</u> 24 Wochen <u>Erweiterte Behandlungsphase:</u> Bis Woche 48 <u>Verlaufskontrolle:</u> 4 Wochen nach letzter Dosiseinnahme <u>Langzeitverlaufskontrolle:</u> 2 Jahre nach letzter Dosiseinnahme	<u>Run-in Phase:</u> 14 Tage <u>Behandlungsphase:</u> 24 Wochen <u>Erweiterte Behandlungsphase:</u> Bis Woche 48 <u>Verlaufskontrolle:</u> 4 Wochen nach letzter Dosiseinnahme <u>Langzeitverlaufskontrolle:</u> 2 Jahre nach letzter Dosiseinnahme	48 Wochen (Gesamtdauer der Behandlung: 96 Wochen)
Ort und Zeitraum der Durch- führung	Nordamerika, Europa und Australien 6/2009 – 1/2011	Nordamerika, Europa, Australien Teil A: 8/2009 – 11/2009 Teil B: 12/2010 – 4/2011	Nordamerika, Europa, Australien <i>Laufend seit 7/2010</i>

Studie	VX08-770-102	VX08-770-103	VX08-770-105 [‡]
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte	<u>Primär^{, ±, α:}</u> Absolute Veränderung der Lungenfunktion [FEV1 (%)] relativ zum Ausgangswert bis Woche 24. ----- <u>Sekundär^{, α:}</u> 1.) Respiratorische Symptome innerhalb der Wochen 24 und 48 anhand des revidierten CF-Fragebogens (CFQ-R) (Woche 24 war der Hauptendpunkt; Woche 48 wurde auch untersucht). 2.) Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß zum Ausgangswert (nach 24 Wochen der Hauptendpunkt; aber auch nach Woche 48). 3.) Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb der 24 und 48 Wochen (Woche 48 war hier der Hauptendpunkt; aber zu Woche 24 untersucht). 4.) Absolute Gewichtsveränderung relativ zum Ausgangswert (Woche 24 und 48). 5.) Absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert bis Woche 48. <u>Sicherheit^{ε:}</u> Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24	<u>Primär^{, ±, α:}</u> Absolute Veränderung der Lungenfunktion [FEV1 (%)] relativ zum Ausgangswert bis Woche 24. ----- <u>Sekundär^{, α:}</u> 1.) Absolute Veränderung zum Ausgangswert in dem revidierten CF-Fragebogen (CFQ-R) (Woche 24 war der Hauptendpunkt; aber auch Woche 48 untersucht). 2.) Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zum Ausgangswert (Woche 24 war der Hauptendpunkt; Woche 48 auch untersucht). 3.) Absolute Gewichtsveränderung relativ zum Ausgangswert (Woche 24 und 48). 4.) Absolute Veränderung des FEV1% zu Woche 48 relativ zum Ausgangswert. <u>Sicherheit^{ε:}</u> Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24	<u>Wirksamkeitsendpunkte:</u> Spirometrie, revidierter CF-Fragebogen (CFQ-R)[§]; Dokumentation der Ereignisse, die mit dem Endpunkt assoziiert waren (z. B. pulmonale Exazerbationen, sino-pulmonale Anzeichen/Symptome, Hospitalisierungen und ambulante Krankenbesuche); EuroQol-Fragebogen (EQ-5D); Gewicht und BMI. <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 und Woche 48. Dokumentation anormaler Laborwerte (Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinalysen). Erstellung standardisierter Elektrokardiogramme (EKGs), ambulantes EKG-Monitoring. Erhebung der Vitalparameter. Körperliche Untersuchungen.

Studie	VX08-770-102	VX08-770-103	VX08-770-105 [‡]
	und Woche 48. Dokumentation anormaler Laborwerte (Werte der Serum- chemie, Hämatologie, Koagulation, Urinanalysen). Erstellung standardisierter EKGs, ambulantes EKG- Monitoring. Erhebung der Vitalparameter. Körperliche Untersuchungen.	und Woche 48. Dokumentation anormaler Laborwerte (Werte der Serum- chemie, Hämatologie, Koagulation, Urinanalysen). Erstellung standardisierter EKGs, ambulantes EKG- Monitoring. Erhebung der Vitalparameter. Körperliche Untersuchungen.	

[‡] Diese Studie hat zum Zeitpunkt dieser Bewertung den Status: „laufend, aber nicht mehr rekrutierend“.

[▲] Patienten die in den Studien 102 und 103 Placebo erhielten, wechselten auf eine Therapie mit Ivacaftor ('rollover').

[±] Es wurden noch tertiäre und weitere Endpunkte in den Studien untersucht, die hier nicht weiter aufgeführt, jedoch im Extraktionsbogen zu finden sind.

[§] Darstellung der detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien finden sich im Datenextraktionsbogen

^{||} Basierend auf dem full analysis set (FAS): „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 erhalten Medikation. Alle Analysen außer der Sicherheitsanalysen erfolgten anhand des FAS.“

^ε Basierend auf dem safety set (SS): „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.“

^α Zusätzlich/unterstützend zu der primären FAS-Analyse wurden Auswertungen anhand des per protocol set (PPS) durchgeführt: „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 FEV1-Messung verzeichneten und die keine Messung des FEV1 in Woche 24 aufwiesen. Aus der Analyse in Woche 48 wurden diejenigen PPS-Patienten ausgeschlossen, die mehr als 1 fehlende FEV1-Messung verzeichneten. Schwerwiegende Protokollverletzungen waren definiert als solche, die einen substantiellen Einfluss auf die Beurteilung der Wirksamkeit haben würden. 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.“

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Kontrolle
VX08-770-102	2x täglich Ivacaftor 150 mg (oral) <u>Begleitmedikation:</u> Alle Patienten erhielten über die gesamte Studiendauer, sowohl in der Ivacaftor-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe, eine neben der Behandlung mit der Studienmedikation verabreichte Begleitmedikation (bestehende Medikation wie u.a. hochdosiertes Ibuprofen, Dornase alfa, Tobramycin inhalativ oder andere inhalative Antibiotika)[¶]. Ziel war eine individuelle Kontrolle der mit der CF assoziierten Symptome^Ø. <u>Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation:</u> Eine Modifikation bezüglich der Dosierung der Studienmedikation war nicht erlaubt. Falls eine Änderung der Dosierung erfolgen musste – aufgrund einer Nebenwirkung oder Einnahme einer unerlaubten Medikation – wurde in Diskussion mit dem medizinischen Beobachter ggf. eine Beendigung der Studie in Betracht gezogen. <u>Unerlaubte Medikationen:</u> Patienten mussten die Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren, inklusive pflanzlicher Arzneimittel, und Grapefruitprodukten mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation beenden. Patienten durften diese Arzneimittel bis zur Woche 48 oder, wenn möglich, bis zum 'Early Termination Visit' nicht anwenden. Weiterhin waren Patienten unter der Therapie durch Inhalation hyperosmolarer NaCl Lösung ausgeschlossen	Placebo 150 mg (oral)
VX08-770-103	2x täglich Ivacaftor 150 mg (oral)^Δ <u>Begleitmedikation:</u> Alle Patienten erhielten über die gesamte Studiendauer, sowohl in der Ivacaftor-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe, eine neben der Behandlung mit der Studienmedikation verabreichte Begleitmedikation (bestehende Medikation wie u.a. hochdosiertes Ibuprofen, Dornase alfa, Tobramycin inhalativ oder andere inhalative Antibiotika)[¶]. Ziel war eine individuelle Kontrolle der mit CF assoziierten Symptome^Ø. <u>Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation:</u> Eine Modifikation bezüglich der Dosierung der Studienmedikation war nicht erlaubt. Falls eine Änderung der Dosierung erfolgen musste – aufgrund einer Nebenwirkung oder Einnahme einer unerlaubten Medikation – wurde in Diskussion mit dem medizinischen Beobachter ggf. eine Beendigung der Studie in Betracht gezogen. <u>Unerlaubte Medikationen:</u> Patienten mussten die Einnahme von CYP3A4 Inhibitoren und Induktoren, inklusive pflanzlicher Arzneimittel, und Grapefruitprodukten mindestens 14 Tage vor dem ersten Tag von Teil A der Studie und vor dem ersten Tag von Teil B der Studie beenden. Patienten durften diese Arzneimittel bis zum Ende der Evaluationsperiode von Teil A oder bis Teil B zu Woche 48 oder,	Placebo 150 mg (oral)

Studie	Intervention	Kontrolle
	wenn möglich, bis zum 'Early Termination Visit' nicht anwenden. Weiterhin waren Patienten unter der Therapie durch Inhalation hyperosmolarer NaCl Lösung ausgeschlossen	

^Δ Betrifft Studienteil B

[¶] Detaillierte Vorgaben für bestehende Behandlungsregimen bei CF sind dem Extraktionsbogen zu entnehmen.

^Ø Durch den pU als 'Best supportive care' (BSC) beschrieben

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	VX08-770-102	VX08-770-103
N	<u>Randomisierte Population:</u> N(total)=167 [¶] Ivacaftor 150 mg: N=84 Placebo 150 mg: N=83 <u>FAS/Safety-Population:</u> N(total)=161 Ivacaftor 150 mg: N=83 Placebo 150 mg: N=78	<u>Randomisierte Population:</u> N(total)=52 Ivacaftor 150 mg: N=26 Placebo 150 mg: N=26 <u>FAS/Safety-Population:</u> Siehe randomisierte Population
Studienabbrecher (%)	<u>Insgesamt</u> brachen 10 Patienten der Placebo-Gruppe die Behandlung mit der Studienmedikation ab. In der Ivacaftor-Gruppe brachen 6 Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation ab [¶] . <u>Studie bis Woche 24 abgebrochen</u> Ivacaftor 150 mg: 3 (3,6%) Placebo 150 mg: 7 (9%) <u>Studie bis Woche 48 abgebrochen</u> Ivacaftor 150 mg: 6 (7,2%) Placebo 150mg: 10 (12,8%)	<u>Insgesamt</u> brachen 3 Patienten der Placebo-Gruppe die Behandlung mit der Studienmedikation ab. In der Ivacaftor-Gruppe brach kein Patient die Studienmedikation ab [¶] . <u>Studie bis Woche 24 abgebrochen:</u> Ivacaftor 150 mg: 0 (0%) Placebo 150 mg: 3 (11,5%) <u>Studie bis Woche 48 abgebrochen:</u> Ivacaftor 150 mg: 0 (0%) Placebo 150mg: 0 (0%)
Durchschnittsalter in Jahren (SD) / Median (range)	<u>Gesamt:</u> 25,5 (9,54) / 24 (12-53) <u>Ivacaftor:</u> 26,2 (9,85) / 25 (12-53) <u>Placebo:</u> 24,7 (9,21) / 23 (12-53)	<u>Gesamt:</u> 8,9 (1,91) / 9 (6,12) <u>Ivacaftor:</u> 8,9 (2) / 9 (6-12) <u>Placebo:</u> 8,9 (1,86) / 8,5 (6-12)
Geschlecht w/m (%)	<u>Gesamt:</u> 84 (52,2%) / 77 (47,8%) <u>Ivacaftor:</u> 44 (53%) / 39 (52,2%) <u>Placebo:</u> 40 (51,3%) / 38 (48,7%)	<u>Gesamt:</u> 27 (51,9%) / 25 (48,1%) <u>Ivacaftor:</u> 17 (65,4%) / 9 (34,6%) <u>Placebo:</u> 10 (38,5%) / 16 (61,5%)

Studie	VX08-770-102	VX08-770-103
Ethnizität (%)	<u>Gesamt:</u> 158 (98,1%) kaukasisch, 0 (0%) schwarz, 3 (1,9%) sonstige [§]	<u>Gesamt:</u> 45 (86,5%) kaukasisch, 3 (5,3%) schwarz, 4 (7,7%) sonstige [§]
Geographische Region (%)	<u>Gesamt:</u> 100 (62,1%) Nordamerika; 42 (26,1%) Europa; 19 (11,8%) Australien [§]	<u>Gesamt:</u> 27 (51,9%) Nordamerika; 11 (21,2%) Europa; 14 (26,9%) Australien [§]
Durchschnittlicher FEV1 in % (SD) / Median (range)	<u>Gesamt:</u> 63,6% (16,4) / 66,7% (31,6-98,2) [§]	<u>Gesamt:</u> 84,2% (18,1) / 85,2% (44-133,8) [§]
Durchschnittsgewicht in Kg (SD) / Median (range)	<u>Gesamt:</u> 61,5 (14) / 58,8 (30,2-109,9) [§]	<u>Gesamt:</u> 31 (8,6) / 28,6 (17,8-62,6) [§]
Durchschnittliche Chloridkonzentration in mmol/L (SD) / Median (range)	<u>Gesamt:</u> 100,2 (10,3) / 100,5 (58-128) [§]	<u>Gesamt:</u> 104,5 (11,9) / 105 (54-128) [§]
Sonstige	In der Placebo-Gruppe erhielten mehr Patienten eine Vortherapie ^Δ zur pulmonalen Funktion, verglichen mit der Ivacaftor-Gruppe: Dornase alfa (73,1% vs. 65,1%); Salbutamol (53,8% vs. 42,2%); Tobramycin (44,9% vs. 33,7%); Salmeterol + Fluticason-propionat (41% vs. 27,7%).	In der Placebo-Gruppe erhielten mehr Patienten eine Vortherapie ^Δ mit Dornase alfa (84,6% vs. 69,2%) und Salmeterol + Fluticason-propionat (19,2% vs. 11,5%), verglichen mit der Ivacaftor-Gruppe.

¶ 6 Patienten (1 in der Ivacaftor-Gruppe, 5 in der Placebo-Gruppe) beendeten die Studie vor Einnahme der ersten Studienmedikation.

§: Verhältnis bleibt ähnlich in den verschiedenen Gruppen.

¶: Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Studienmedikation in der Placebo-Gruppe war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (5,1%). Als weitere Gründe wurden in den beiden Studien genannt: Schwangerschaft, Behandlung mit untersagter Medikation, Rückzug des Einverständnisses, Entscheidung des Prüfarztes, Nichteinhaltung der Studienbedingungen, Lost to Follow-up, Studienbeendigung durch den Sponsor, Tod und andere Ursachen.

Δ Siehe detaillierte Angaben zum Begriff Vortherapie sind im jeweiligen Datenextraktionsbogen aufgeführt.

Die Tabellen 1 bis 3 beschreiben das Design und die wesentlichen Charakteristika der Studien bzw. Studienpopulation zur Nutzenbewertung. Bei den beiden pivotalen Zulassungsstudien (102 und 103) handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien mit Parallelgruppendesign, in denen Patienten ab 6 Jahren mit Ivacaftor oder Placebo behandelt wurden.

Die Populationen zwischen den beiden Studienarmen der jeweiligen Studie waren im Allgemeinen vergleichbar und wiesen keine außergewöhnlichen demographischen Unterschiede bezüglich u.a. dem Alter, der regionalen Abstammung und den Ausgangs-

werten (FEV1%, Gewicht, Chloridkonzentration im Schweiß) auf. In beiden Studien waren die Patienten zum größten Teil kaukasischer Abstammung (ca. 98%). In Studie 102 waren die Patienten mindestens 12 Jahre, in Studie 103 zwischen 6 und 11 Jahre alt.

In Studie 103 überwog der Anteil an weiblichen Patientinnen im aktiven Arm verglichen mit der Placebo-Gruppe. Jüngere Patienten in Studie 103 wiesen ein allgemein höheres FEV1% auf und wogen im Durchschnitt weniger als die Studienteilnehmer in Studie 102.

Insgesamt brachen in beiden Studien mehr Patienten unter Placebo die Behandlung mit der Studienmedikation ab.

Der pU stellt zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Dossier Ivacaftor im Vergleich zu einer 'Best supportive care' (BSC)-Therapie dar. Dies wird dadurch begründet, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Therapieoptionen bestanden, die eine Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlungsstrategie ermöglichen. Die stattdessen eingesetzten Medikamente umfassen lt. dem Hersteller die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen, welche an die individuellen Bedürfnisse der Patienten angepasst sind und einer Linderung der mit CF assoziierten Symptome, sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zum Ziel haben.

Somit erhielten alle Patienten in beiden Studien während des kompletten Studienverlaufes (sowohl unter Ivacaftor als auch unter Placebo) eine neben der Studienbehandlung verabreichte Begleitmedikation. Dies umfasste insbesondere Arzneimittel zur Behandlung der Lungenfunktion. Diese sollten der individuellen Kontrolle der mit CF assoziierten Symptome dienen. Dabei unterschied sich die Einnahme der Begleitmedikationen sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Studienarmen innerhalb der Studien. Allgemein erhielten mehr Patienten unter Placebo eine Vortherapie, verglichen mit der Ivacaftor Gruppe (vgl. Tabelle 3).

Als primärer Endpunkt in beiden Studien wurde die absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert nach 24 Wochen definiert. Die aufgezeigten sekundären Endpunkte in beiden Studien untersuchten: die absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert nach 48 Wochen; die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zum Ausgangswert; die Veränderung der Lebensqualität (absolute Punktzahl des CFQ-R) und die Gewichtsveränderung. Diese Endpunkte wurden jeweils im Studienverlauf untersucht (d. h. nach 24 und 48 Wochen). In Studie 102 wurde zusätzlich als sekundäres Zielkriterium das ereignisfreie Intervall ohne pulmonale Exazerbationen im Studienverlauf definiert. Desweiteren wurden noch folgende tertiäre Endpunkte nach 24 und 48 Wochen in beiden Studien festgelegt: pulmonale Exazerbationen (Anzahl an Exazerbationen und Dauer von Exazerbationen); Rückgang des FEV1%; Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert; Hospitalisierungen; Anzahl ambulanter Arztbesuche aufgrund CF-assoziiierter Komplikationen; Antibiotikatherapie für sinopulmonale Anzeichen/Symptome. In Studie 102 wurde außerdem als tertiäres Zielkriterium die Veränderung des EQ-5D relativ zum Ausgangswert zu Woche 24 und 48 untersucht. Weitere explorative Endpunkte in beiden Studien betrafen Parameter wie FVC, FEF25-75%, FEV1/FVC (in Form von Absolut- und Relativwerten). Die Sicherheitsaspekte im Studienverlauf beider Studien waren: Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse,

Laborwerte außerhalb des Referenzwertes (Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinanalysen), standardisierte EKGs bzw. ambulantes EKG-Monitoring, Vitalparameter und andere körperliche Untersuchungen erhoben.

Weitergehend wurden in beiden Studien a priori definierte Subgruppen gebildet und entsprechende Analysen (d. h. Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen) für sowohl den primären als auch die sekundären Endpunkte durchgeführt. Diese unterschieden sich zum Teil zwischen den Studien, was in Tabelle 4 dargestellt wird.

Tabelle 4: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studien VX08-770102 & 103

Subgruppe*	Studie		
	Nur in Studie 102	Nur in Studie 103	In beiden Studien
	Alter zu Studienbeginn: <18 Jahre, ≥18 Jahre	FEV1% zu Studienbeginn: <70%, 70% bis 90% (inklusive); >90% und ≤90%	geographische Region: Nordamerika; Europa und Australien
	FEV1% zu Studienbeginn: <70%, ≥70%		Geschlecht: männlich; weiblich

* Anhand FAS-Population; basierend auf einem Modell mit gemischten Effekten für wiederholte Messungen.

2.3. Endpunkte

2.3.1. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

Tabelle 5a: Matrix der primären Endpunkte und der vom pU als patientenrelevant angesehenen Symptome, Datenverfügbarkeit

	Mortalität	Morbidität			Lebens- Qualität
Studie	FEV1% und das Körpergewicht, werden durch den pU als Surrogat für die Mortalität gesehen.	Absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert nach 24 und 48 Wochen ^s	Körpergewicht ^{#,□}	Pulmonale Exazerbationen (zu Woche 24 und 48) [†]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R [‡]
VX08-770-102	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
VX08-770-103 ^Δ	Ja	Ja	Ja	Nein ^Ø	Ja

...Fortsetzung der Tabelle 5a: Matrix der primären Endpunkte und der vom pU als patientenrelevant angesehenen Symptome, Datenverfügbarkeit

	Nebenwirkungen				
Studie	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	CF-assoziierte Lungenerkrankung	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase-Werte	Kopfschmerz
VX08-770-102	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
VX08-770-103 ^Δ	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

^Δ Das FEV1% wird durch den pU als Surrogat für die Mortalität gesehen.

^s primärer Endpunkt (ermittelt zu Woche 24)

□ Dem Endpunkt „Körpergewicht“ wird von Seiten des pU eine Doppelfunktion zugeschrieben. Das Körpergewicht wird dabei zum einen als Morbiditätsparameter für ein Entwicklungsdefizit gesehen, zum anderen als Surrogatendpunkt für die Mortalität.

Beinhaltet Absolutwerte des Körpergewichts in kg und des BMI (kg/m²); des Weiteren werden normierte z-Werte angegeben, dessen detaillierte Ergebnisse in den Datenextraktionsbögen aufgeführt sind.

¶ Quantifiziert in Form ereignisfreier Intervalle und der Ereignisdauern (Gesamtstage)

≠ CFQ-R ist ein revidierter krankheitsspezifischer Fragebogen. Es wurde lediglich die Domäne „Atmungssysteme“ als sekundärer Endpunkt definiert.

Δ bezieht sich auf Teil B der Studie

|| Diese unerwünschten Ereignisse, werden vom pU hervorgehoben (inkl. Nebenwirkungen die mit der Studienmedikation assoziiert waren)

∅ Es traten bei zu wenig Patienten pulmonale Exazerbationen auf, um einen adäquaten Gruppenvergleich durchzuführen.

Tabelle 5b: Matrix von weiteren als patientenrelevant erachteten, in den Zulassungsstudien definierten sekundären Endpunkten, Datenverfügbarkeit

	Morbidität		Lebens- qualität	Nebenwirkungen	
Studie	Pulmonale Exazerbationen [¶] , die zu einer Krankenhaus-einweisung führten (zu Woche 24 und 48) [¶] .	Pulmonale Exazerbationen [¶] , die zu einer Gabe (i.v.) Antibiotika führten (zu Woche 24 und 48) [¶] .	Veränderung der Lebensqualität anhand des EQ-5D	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Spezifische unerwünschte Ereignisse [§]
Studie 102	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie 103 ^Δ	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja

Δ Bezieht sich nur auf Teil B der Studie.

|| Es traten bei zu wenig Patienten, pulmonale Exazerbationen auf, um einen adäquaten Gruppenvergleich durchzuführen.

¶ Angegeben in Form der Anzahl an pulmonalen Exazerbationen, ereignisfreier Intervalle und der Dauer (Gesamtstage) nach Woche 24 und 48. Dauer = Standardisierte Tage mit klinischen Ereignissen (total duration of all events was adjusted for time spent in the study by multiplying the observed percent days with the event by the total study days expected on study).

§ Siehe Datenextraktionsbogen der jeweiligen Studie [Respiratorischer Trakt (Husten, verstopfte Nase, oropharyngeale Schmerzen, Hämoptysse, produktiver Husten, Rhinorrhö, Pfeifen, Rasseln); Infektionen/Infestationen (oberer Atemwegsinfektionen, Entzündung des Nasen Rachen Raumes, Mittelohrentzündung); genetische Störungen (CF-assoziierte Lungenerkrankung); Störung des Nervensystems (Kopfschmerzen, Schwindel); Störungen des Muskel-Skelett-Systems/Bindegewebe; Störungen und Beschwerden an der Administrationsstelle (Fieber); Hautprobleme (Hautausschlag); Komplikationen durch Verletzungen/toxische Einwirkungen; Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, (obere) abdominale Schmerzen, Erbrechen, Durchfall); Investigationen (Bacteria sputum. Reduzierter Lungenfunktionstest)]

Tabelle 5c: Matrix weiterer, in den Zulassungsstudien definierter sekundärer, tertiärer und explorativer Endpunkte und deren Datenverfügbarkeit (ohne Eingang in die vorliegende Bewertung)

Studie	Veränderung der Chlorkonzentration im Schweiß (Woche 24 und 48) [¶]	Ereignisfreies Intervall ohne sinopulmonaler Anzeichen/Symptome (Woche 24 und 48) [¶]	Hospitalisierungen aufgrund von sinopulmonalen Anzeichen/Symptome [¶]	Antibiotikatherapie aufgrund von sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen (Woche 24 und 48) [¶]	Rückgang des FEV1% (L)	Absolute Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert	FVC [#]	FEF 25-75%	FEV1/FVC
Studie 102	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie 103 ^Δ	Ja [¶]	Ja [¶]	Ja	Ja [¶]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

[#] In absoluten Werten und relativen Werten.

[¶] Ergebnisse im Datenextraktionsbogen für Studie 102 gelistet, Daten zu Studie 103 nicht vorhanden.

^Δ Bezieht sich nur auf Teil B der Studie.

2.3.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotential der Studien wurde mit dem 'Risk of Bias Tool', sowohl auf Studienebene als auch zu einzelnen Endpunkten, getrennt eingeschätzt (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.0, S. 117 ff oder Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 8). Eine vollständige Übersicht in Tabellenform hinsichtlich der Darstellung des Verzerrungspotentials einzelner Endpunkte findet sich im Extraktionsbogen der jeweiligen Studie (vgl. Anhang).

Es handelt sich hier um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, in denen die Endpunkte adäquat operationalisiert und erhoben wurden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und auf Endpunktebene ist insgesamt als niedrig (n) einzustufen (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene (Ivacaftor vs. Placebo)

Studie	Endpunkt							
	Verzerrungspotential auf Studienebene	Absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert nach 24 Wochen ^s	Absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert nach 48 Wochen	Veränderung der Lebensqualität anhand des EQ-5D (Woche 24 und 48)	Veränderung der Punktzahl des CFQ-R (Woche 24 und 48)	Körpergewicht (Woche 24 und 48) ^ø	Pulmonale Exazerbationen (Woche 24 und 48) ^{†, ‡, ▲}	Unerwünschte Ereignisse [‡]
VX-08-770-102	n	n	n	n	n	n	n	n
VX-08-770-103 ^Δ	n	n	n	n	n	n	n	n

^s Primärer Endpunkt.[†] Nur in Studie 102 angegeben.[‡] In Form von Ereignisfreien Intervallen und der Dauer (Gesamtstudientage).

[▲] Inklusive pulmonalen Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikagabe führten. Operationalisierung: 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, verschlimmelter 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 ≥10% im Vergleich zu vorher dokumentierten Werten oder auf eine pulmonale Infektion hinweisende radiographische Veränderungen. Für Studie VX08-770-102 wurde diese Definition um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert.

^ø Als absolute Werte und z-Werte erhoben.[‡] Im Studienverlauf (24 und 48 Wochen). Sowohl allgemeine (mit oder ohne Assoziation mit der Studienmedikation) als auch spezifische unerwünschte Ereignisse.^Δ Bezieht sich nur auf Teil B der Studie.

Laut Verfahrensordnung gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Abs. 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung wurden unter Heranziehung des Dossiers und Studienunterlagen des Herstellers, Angaben zu den jeweiligen Endpunkten extrahiert und dargestellt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente (basierend auf Angaben aus dem Dossier und Studienbericht)

FEV1%	
Endpunkt / Messinstrument	Absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert nach 24 Wochen (primärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier und den Studienberichten:</u> Der pU gibt an, dass der Anteil des FEV1% vom geschätzten Standardwert die Lungenfunktion beschreibt und als ein Surrogatparameter für die Mortalität bei Patienten mit CF gesehen werden kann. Dessen therapieabhängige Veränderung wird lt. pU als Endpunkt gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA verwendet und nach diesen Richtlinien auch als primärer Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion empfohlen, da er den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt. Des Weiteren gibt der Hersteller an, dass eine direkte Beurteilung des therapeutischen Effekts von Ivacaftor auf die mit der CF assoziierten Mortalität nicht möglich sei, da sich langjährige prospektive Studien zur Patientensterblichkeit aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, insbesondere der G551D-Mutation, praktisch nicht realisieren lassen. Die Argumentation für FEV1% als Surrogatendpunkt für die Mortalität wurde anhand diverser Quellen und einem Überlebensmodell dargestellt. Die spirometrische Messung des FEV1% wurde in den Zulassungsstudien anhand der Richtlinien der 'American Thoracic Society (ATS)' vorgenommen und nach Knudson-Standards hinsichtlich Alter, Geschlecht und der Körpergröße adjustiert. Ein Vergleich der Messungen im Studienverlauf erfolgte jeweils gegenüber der Messung zu Beginn der Studie (Tag 0).
Einschätzung zur Qualität und Patientenrelevanz anhand der vorge- legten Quellen bzw. Validierungsstudien	<u>Angegebene Quellen im Dossier und den Studienberichten¹:</u> EMA 2009; Vertex Pharmaceuticals 2011 (Studienprotokoll Studie 102); Vertex Pharmaceuticals (Studienprotokoll Studie 103); Vertex Pharmaceuticals 2010 (Studienprotokoll Studie 101); American Thoracic Society 1994; Fuchs et al. 1994; Ramsey et al. 1999; Saiman et al. 2003; Buzzetti et al. 2012; Davis et al. 1997; Hodson et al. 2008; Mayer-Hamblett et al. 2005; Vogelmeier et al. 2007; Mangiapane & Garrido 2009; Kerem et al. 1992; Hayllar et al. 1997; Konstan et al. 1995; Schluchter et al. 2002; Equi et al. 2002; Quan et al. 2001; Wolter et al. 2002; Elkins et al. 2006a; Elkins et al. 2006b; Murphy et al. 2004; Lands et al. 2007; Konstan et al. 2009; Davis et al. 1996; Fuchs et al. 1994; Ramsey et al. 2011; Liou et al. 2001.

	... Neben den angegebenen Studienprotokollen des Herstellers wird die aktuelle Leitlinie der EMA 2009 zur klinischen Entwicklung von medizinischen Produkten bei Behandlung der CF zitiert. In dieser Leitlinie wird angegeben, dass eine Progression der Erkrankung mit einer Reduktion des FEV1% einhergeht. Es wird angenommen, dass der FEV1% bei Kindern und Erwachsenen um 2% pro Jahr sinkt. Die Bewertung der respiratorischen Funktion, anhand des FEV1%, wird in dieser Leitlinie als ein primärer Endpunkt bei Wirksamkeitsstudien empfohlen. Nach Angaben der EMA besteht eine Korrelation zwischen der Rückgangsrate des FEV1% und dem Überleben. Der FEV1% (adjustiert für Alter und Geschlecht) wird als stärkster klinischer Prädiktor für die Mortalität gesehen, mit einem merklicheren Effekt bei Patienten deren Erkrankung mit einer Pankreas-Insuffizienz einhergeht. Dies wird dadurch begründet, dass der anfängliche pulmonale Defekt bei CF obstruktiv ist (Hinweis: keine Angabe von Studienevidenz bei dieser Empfehlung). Der prognostische Effekt steigt mit dem Alter, mit einem Höhepunkt bei 15 Jahren. Laut Leitlinie ist der FEV1% leicht zu messen, soll jedoch standardisiert erhoben werden, um eine Variabilität zu vermeiden. Allgemein wird durch die EMA die Erhebung weiterer sekundärer Endpunkte für die Untersuchung der Lungenfunktion wie z. B. FVC und/oder FEF25/75 angeregt. Zu der Häufigkeit der Messungen des FEV1% in Studien wird keine konkrete Angabe in der Leitlinie gemacht, jedoch wird eine 6-monatige Studiendauer für die Demonstration der Wirksamkeit des FEV1% und eine 12-monatige Nachbeobachtungsdauer für Sicherheitsaspekte empfohlen. Als wichtiger Hinweis wird angeregt, dass der FEV1% durch weitere, klinisch relevantere Endpunkte gestützt werden soll. Hierzu werden folgende Endpunkte von der EMA aufgeführt: Anzahl und Zeit bis zu einer Exazerbation; Anteil der Patienten mit einer reduzierten Anzahl oder Dauer bis zu einer Exazerbation; Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen; Anzahl von i.v. Behandlungen; Gewichtsveränderung. In der Arbeit von Hankinson et al. wurden anhand einer amerikanischen Population, nämlich für asymptomatische, nicht rauchende Studienteilnehmer der dritten National Health and Nutrition Examination Studie (NHANES) Referenzwerte des FEV1% für sowohl Kaukasier, afrikanisch-amerikanische und mexikanisch-amerikanische Teilnehmer bestimmt. Dabei folgten die spirometrischen Messungen den Empfehlungen aus dem Statement der ATS 1987. Es ist anzumerken, dass eine Aktualisierung des Statements im Jahr 1994 stattfand. Dieses Statement gibt detaillierte Empfehlungen zur geforderten Ausstattung, bis hin zu Definitionen
--	---

	(u.a. FEV1%) etc. Dabei finden sich auch Äußerungen zu Qualitäts- und Validierungsaspekten um letztendlich eine Standardisierung in der Spirometrie zu gewährleisten und somit eine schnelle Identifizierung von Anomalitäten gewährleisten zu können. Die weiteren Quellen werden im Dossier bei der Darstellung des Überlebensmodells zitiert. Dabei handelt es sich um Quellen wie retrospektive/prospektive Kohortenstudien, (unsystematische) Reviews, prognostische Modellierungen oder randomisiert, kontrollierte Arzneimittelstudien, in denen FEV1% lediglich als Endpunkt gewählt wurde. Auf Basis der Literaturquellen kann festgehalten werden, dass eine Korrelation von FEV1% und Überleben zwar besteht, ein kausaler Zusammenhang bzw. die Beeinflussung/Veränderung der Mortalität auf Grund der Veränderung des Surrogates jedoch nicht abschließend gezeigt wird. Der Hersteller führt ferner ein selbst erstelltes Überlebensmodell an. Basis der vorgenommenen Modellierungen ist die Arbeit von Liou et al. 2001, welche ein auf amerikanischen Registerdaten basierendes Regressionsmodell darstellt. Diese Daten wurden durch den Hersteller anhand deutscher Registerdaten auf die Zielpopulation zugeschnitten, und die gewählte Methodik (Verwendung der Weibull-Verteilung zur Schätzung der Überlebenskurve) stellt dabei ein gängiges Verfahren hinsichtlich der Einschätzung von Überlebenszeiten dar. Jedoch werden im weiteren Verlauf die – dabei schon älteren (Jahr 1993) – Originaldaten/Annahmen aus der Arbeit von Liou et al. genutzt. Es handelt sich um eine Extrapolation der Daten, in das mittels der Überlebenskurve aus den deutschen Registerdaten angepasste Modell. Die Übertragbarkeit des Einflusses der Risikofaktoren aus dem amerikanischen Regressionsmodell auf die vom Hersteller angegebene deutsche Kurve, bleibt allgemein fraglich bzw. ist mit einer Unsicherheit verbunden. Es wird zusätzlich zu der gewählten Arbeit von Liou et al. 2001, ein aktuelles Modell mit italienischen Daten von Buzzetti et al 2012 zitiert. Hierbei handelt es sich um ein weiteres, jedoch auf italienischen Patienten basierendes, Modell. Im Vergleich zu der Arbeit von Liou et al. werden in dieser Arbeit die Risikofaktoren anders gewertet bzw. weisen andere Korrelationskoeffizienten mit einem differierenden Ausmaß auf das Sterberisiko (Hazard) auf. Würden die Modellierungen hinsichtlich Ivacaftor auf der Arbeit von Buzzetti et al. basieren, wäre ein geringerer Effekt hinsichtlich der Mortalität zu erwarten. Eigene Recherchen haben ergeben, dass es zurzeit keine Studien mit vergleichbarer Risikomodellierung für den deutschen Kontext
--	--

	gibt. Durch das zusätzliche Überlebensmodell können lediglich unterstützende Hinweise auf eine mögliche Korrelation abgeleitet werden, welche jedoch nicht abschließend bezifferbar sind. Um eine definitive Aussage hinsichtlich der Korrelation des Surrogates FEV1% und der Mortalität treffen zu können, sind weiterhin prospektive Langzeitstudien erforderlich.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID¹?	---
Körpergewicht	
Endpunkt / Messinstrument	Körpergewicht (sekundärer Endpunkt)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier und den Studienberichten:</u> Der Endpunkt Körpergewicht diente in den Studien zum einen als Maßstab für den Entwicklungs- und Ernährungszustand der Patienten, zum anderen wird er als Surrogatendpunkt für die Mortalität gesehen. Der Hersteller gibt an, dass durch die EMA der Endpunkt „Veränderung des Körpergewicht“ als supportiver Parameter in Langzeitstudien (Dauer ≥ 6 Monate) empfohlen wird. Das Körpergewicht wurde in den Studien als Absolutwert in Kg und als BMI ausgedrückt. Zusätzlich wurden für beide Quantifizierungen mittels Wachstumstabellen der ‘Centers for Disease Control and Prevention (CDC)’ nach Alter und Geschlecht adjustierte z-Werte angegeben. Dabei beziehen sich die Wachstumstabellen auf eine pädiatrische Population. Z-Werte für Patienten >20 Jahre konnten nicht ermittelt werden. Der Hersteller beurteilt die z-Werte des BMI als die aussagekräftigsten Parameter, unter der Begründung, dass sich der z-Wert nur verbessert, wenn sowohl das Gewicht als auch die Körpergröße zunehmen. Es soll ein Vergleich gegenüber den erwarteten Normalwerten innerhalb der Gesamtbevölkerung nach Patientenalter ermöglicht werden. Positive Werte bedeuten dabei einem gegenüber dem Normalwert statistisch höheres Körpergewicht, während negative Werte ein geringeres Körpergewicht anzeigen und somit auf ein Entwicklungsdefizit hinweisen.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw.	<u>Angegebene Quellen im Dossier und den Studienberichten¹:</u> <i>AWMF Leitlinie 2011; EMA 2009; Vertex Pharmaceuticals (Studienprotokoll der Studie 102); Vertex Pharmaceuticals (Studienprotokoll der Studie 103); Sharma et al. 2001; Müller et al.</i>

Validierungsstudien	2003; Davis et al. 1996; Heubi et al. 2007; Stern et al. 2003; Vaisman et al. 1987; Shepherd et al. 2001; Dorlöchter et al. 2001; Kerem et al. 1992; Liou et al. 2001; Konstan et al. 2009; Courtney et al. 2007; Konstan et al. 2003; Steinkamp et al. 2002; Zemel et al. 2000; Peterson et al. 2003; Stern et al. 2008; Fogarty et al. 2012; Sinaasappel et al. 2002; Stallings et al. 2008; Werlin et al. 2010. Bei der Quelle EMA 2009 handelt es sich um eine Leitlinie zur Entwicklung klinischer Produkte für die Behandlung der CF. Dort werden neben anderen Endpunkten physiologische Parameter gelistet, die als mögliche Endpunkte bei Wirksamkeitsstudien zur CF Eingang finden sollen. Unter den genannten physiologischen Parametern werden bei erwachsenen Patienten Gewichtsveränderungen, Veränderungen der fettfreien Körpermasse und der Ernährungsstatus als mögliche primäre Endpunkte aufgeführt. Für entsprechende Beurteilungszeitpunkte werden dabei 6 Monate empfohlen. Bei Kindern wird das Ziel- und Normalgewicht unter Angabe von Standardabweichungen (SD) und z-Werten angeregt. Regelmäßige Erhebungszeitpunkte sollen dabei definiert werden. In der retrospektiven Kohortenstudie von Sharma et al. 2001 wurde untersucht, ob ein ungewollter Gewichtsverlust ('body wasting') ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei Kindern und erwachsenen Patienten mit CF darstellt. Dazu wurden 584 Patienten in einem Zeitraum zwischen 1985 bis 1996 verfolgt und im Durchschnitt 48 Monate beobachtet. Es zeigte sich, dass 'body wasting' ein signifikanter Prädiktor für Überleben bei Patienten mit CF – unabhängig von Lungenfunktion, Sauerstoffsättigung im Blut und dem Partialdruck von Kohlendioxid (im Blut und Alveolen) – zu sein scheint. Die weiteren Quellen werden bei der Darstellung des Körpergewichts als Prädiktor für die Mortalität bei CF anhand eines Überlebensmodells durch den Hersteller zitiert. Hierbei handelt es sich um sowohl retrospektive/prospektive Kohortenstudien, (unsystematische) Reviews als auch randomisiert, kontrollierte Arzneimittelstudien. Auf Basis der Literaturquellen kann analog zu den Erläuterungen bei dem Endpunkt FEV1% festgehalten werden, dass ein kausaler Zusammenhang bzw. die Beeinflussung/Veränderung der Mortalität auf Grund der Veränderung des Surrogates jedoch nicht abschließend gezeigt wird. Der Hersteller zieht hier wiederholt das selbst erstellte Überlebensmodell heran. Die Anmerkungen in Bezug auf das Überlebensmodell sind den Erläuterungen zu Endpunkt FEV1% zu entnehmen.
----------------------------	--

	Allgemein ist das Körpergewicht (insbesondere der BMI bzw. Werte bei Kindern) als patientenrelevant einzustufen. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden, sind dabei sinnvoll und gegenüber Werten des absoluten Gewichts in Kg bevorzugt heranzuziehen.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID¹?	Der Hersteller führt an, dass nach den Angaben der Ernährungsrichtlinien für Patienten mit CF Unterschiede (nach Alter adjustierte Parameter für den Ernährungszustand) über der 50. Perzentile (z-Wert von 0 repräsentiert die 50. Perzentile der Standardwerte aus den Wachstumstabellen) hinaus als klinisch wertvoll anzusehen sind. Damit wird ein normaler Ernährungszustand angezeigt, der lt. pU zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann. Diese Argumentation wird auf der aktuellen deutschen Mukoviszidose-Leitlinie (Stand 2011) der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) gestützt. In dieser Leitlinie sind Bewertungskriterien für eine Mangelernährung dargestellt. Ein normaler Ernährungszustand wird dabei bei Patienten <2Jahren und ab 2 bis 18 Jahren bei einem BMI Perzentil von ≥50 gesehen. Bei Patienten >18 Jahren wird der BMI (18,5-25) plus kein Gewichtsverlust als Kriterium gehandhabt. Es ist anzumerken, dass sich diese Leitlinie in der Entwicklungsstufe 1 befindet. Leitlinien dieser Entwicklungsstufe wurden von einer Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet und enthalten keine Angaben zum 'Level of Evidence (LoE)' oder 'Strength of Evidence (SoE)'.
Pulmonale Exazerbationen	
Endpunkt / Messinstrument	Pulmonale Exazerbationen[▲] (inkl. pulmonaler Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung bzw. einer i.v. Gabe von Antibiotika führten)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier und Studienbericht:</u> Der Hersteller führt an, dass es sich bei pulmonalen Exazerbationen bei CF um Beschwerden und Symptome handelt, die häufig aggressive Behandlungsmaßnahmen inklusive i.v. Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen erfordern. Die Frequenz korreliert dabei mit der Schwere der Lungenerkrankung und stellt die häufigste Ursache für Lungenschäden und den Tod bei Patienten mit CF dar. Der Hersteller gibt an, dass Patienten mit einem 40%igem FEV1% jährlich etwa 2 Exazerbationen erleiden, Patienten mit einem 60%igem FEV1% hingegen nur eine Exazerbation pro Jahr. Rezidivierende pulmonale Exazerbationen sind lt. pU mit einer erhöhten Mortalität gekoppelt, daher dient eine Verminderung der Häufigkeit an pulmonalen Exazerbationen in maß-

	geblichen CF-Studien als klinischer Wirksamkeitsparameter. Die Verringerung der Frequenz pulmonaler Exazerbationen wird vom pU als Morbiditätsparameter gesehen, der direkt patientenrelevant ist. In Studie 103 traten bis zu Woche 24 bei zu wenig Patienten pulmonale Exazerbationen auf, so dass kein Gruppenvergleich durchgeführt wurde. In Studie 102 wurde folgende Operationalisierung für eine pulmonale Exazerbation gehandhabt: <i>„eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mind. 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderung des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmelter 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 radiographische Veränderungen.“</i> Diese Definition wurde um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert. “ Pulmonale Exazerbationen wurden in der Studie neben der Anzahl an Exazerbationen, in Form des ereignisfreien Intervalls bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (gemessen in Studientagen) und anhand der Dauer an Exazerbationen (Aufsummierung an Tagen an dem ein Patient an pulmonalen Exazerbationen litt), quantifiziert.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	<u>Angegebene Quellen im Dossier und den Studienberichten¹:</u> <i>Zemanick et al. 2010; Goss et al. 2007; Konstan et al. 2007; Fuchs et al. 1994; McCoy et al. 2008; Vertex Pharmaceuticals 2011 (Studienprotokoll der Studie 102; Vertex Pharmaceuticals (Studienprotokoll von Studie 103); Stenbit et al. 2011; Rosenfeld et al. 2001; Mayer-Hamblett et al. 2005; Blumer et al. 2005;</i> Bei den Studien von Fuchs et al.; McCoy et al. und Blumer et al. handelt es sich um randomisierte Studien, in denen zum einen aerosolisierte rekombinante, humane DNase, zum anderen Aztreonam Lysin gegenüber Placebo oder Meropenem und Tobramycin gegenüber Ceftazidim getestet wurde. In den Studien waren pulmonale Exazerbationen als (primärer) Endpunkt definiert. Die prospektive Studie von Rosenfeld et al., bei der Tobramycin gegenüber Placebo getestet wurde, hatte als Ziel eine einheitliche Definition pulmonaler Exazerbationen, zu ermitteln.

	Die Publikation von Zemanick et al. ist eine retrospektive Studie von Patienten, die aufgrund von pulmonalen Exazerbationen ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Diese Studie hatte zum einen die Zielsetzung, den Anteil von CF-assoziiertem negativem Bakterienbefall (= bakterienfrei) während einer pulmonalen Exazerbation zu bestimmen, zum anderen eine Charakterisierung der Patienten vorzunehmen, die negativen Bakterienbefall bzw. positiven Bakterienbefall aufwiesen. In den zwei unsystematischen Reviews von Goss et al.; Stenbit et al. und Mayer-Hamblett et al. wird zum einen die Entwicklungsgeschichte der PRO-Instrumente und deren Stellenwert bei der 'Food and Drug Administration (FDA)' beschrieben, zum anderen das aktuelle Verständnis von pulmonalen Exazerbationen, den Mangel an einheitlichen Definitionen, heutige Therapieansätze sowie Endpunkte die in CF-Studien untersucht werden (sollen), dargestellt. In der Arbeit von Konstan et al. wird sich auf die Risikofaktoren für FEV1% bei Kindern und Heranwachsenden Jugendlichen fokussiert. Diese Arbeit basiert auf Patienten aus der Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis (ESCF) in den USA und Kanada. Zielsetzung war es, zum einen den Rückgang des FEV1% über einen Zeitraum von 3 bis 6 Jahren bei Kindern und heranwachsenden Jugendlichen mit CF zu charakterisieren, zum anderen Risikofaktoren für den FEV1% bei Patienten in jeder Altersgruppe zu identifizieren und zu vergleichen. Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v. Gabe von Antibiotika führen, können als patientenrelevant angesehen werden. Die EMA empfiehlt, Exazerbationen als sekundären Endpunkt in Wirksamkeitsstudien zu erheben – insbesondere wenn z. B. der FEV1% als primärer Endpunkt untersucht wird –, da es sich um einen klinisch relevanteren Endpunkt handelt (vgl. EMA 2009).
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID¹?	---
Lebensqualität	
Endpunkt / Messinstrument	Lebensqualität [sowohl krankheitsspezifisch anhand des CFQ-R (Domäne „Atmungssystem“) als auch generisch anhand des EQ-5D]

Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	Es wurden sowohl im Dossier als auch im Studienbericht Validierungsstudien angegeben.¹ <u>Begründung des pU nach den vorhandenen Angaben im Dossier und Studienbericht:</u> Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R bis Woche 24/48: Zur Erhebung dieses Endpunktes wurde ein für die Erkrankung spezifisches Instrument genutzt. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten ('patient-reported outcome (PRO') misst. Als spezifischer, da als bedeutsam erachteter Endpunkt, wurde dabei die Domäne „Atmungssystem“ definiert. Begründet wird dies dadurch, dass die subjektive Wahrnehmung des Ausmaßes der Lungenerkrankung die größte Relevanz für Patienten mit CF hat. Patienten der Studien 102 und 103 füllten den Fragebogen vor Verabreichung der Studienmedikation in ihrer Muttersprache aus. Die Fragen waren auf einer 4-Punkte-Skala zu beantworten (immer, oft, manchmal, nie). Es werden Domänen-Punktzahlen zusammengefasst und auf einem Wert zwischen 0-100 quantifiziert, wobei eine höhere Punktzahl für eine Verbesserung steht. Es wird keine Gesamtpunktzahl errechnet, die Domänen weisen voneinander getrennte Veränderungen der Lebensqualität auf. In Studie 102 wurden neben den Punktzahlen der Fragebögen für Kinder, auch die gepoolten Punktzahlen der Kinder und Teenager/Erwachsene dargestellt. In Studie 103 wurden zwei verschiedene Versionen des Fragebogens genutzt. Zum einen eine Version mit Befragung des Patienten, zum anderen eine Version mit Befragung der Eltern/Erziehungsberechtigten. Der Hersteller beschreibt, dass dieses Instrument in Studien zu CF und zu Arzneimitteln zur Behandlung der CF eingesetzt wird. Desweiteren wird erläutert, dass Zulassungsbehörden dieses Instrument bereits als primären Endpunkt eingesetzt haben. EQ-5D: Es wurden weitere Daten anhand des EQ-5D Fragebogen erhoben. Dies gilt jedoch nur für Studie 102 bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren. Bei dem EQ-5D handelt es sich um einen generischen, standardisierten Fragebogen zur patienteneigenen Beurteilung zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus 5 Dimensionen, anhand derer
---	---

	ein einzelner Indexwert berechnet wird. Patienten (bzw. die Eltern/Erziehungsberechtigte) füllten diesen Fragebogen vor Einnahme der jeweiligen Studienmedikation aus.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz anhand der vorgelegten Quellen bzw. Validierungsstudien	<u>Angegebene Quellen im Dossier und den Studienberichten:</u> CQF-R: • <i>Quellen im Dossier: Retsch-Bogart et al. 2009; Quittner et al. 2009; Goss et al. 2007; Modi et al. 2003; Quittner et al. 2008; al-Jader et al. 1992; Quittner et al. 2005; Wenninger et al. 2003; Henry et al. 2003</i> Bei den Quellen Retsch-Bogart et al. und al-Jader et al. handelt es sich um randomisierte, klinische Studien. Retsch-Bogart et al. untersuchten dabei die Wirksamkeit von inhalativem Arteonam Lysin gegenüber Placebo bei Patienten mit CF und Pseudomonas aeruginosa Atemwegsinfektionen. Al-Jader et al. untersuchten hingegen, ob die Schwere einer Lungenerkrankung bei CF-Patienten mit einem Genotyp zusammenhängt. Bei den Quellen von Goss et al. und Quittner et al. (2008) handelt es sich um unsystematische Reviews (vgl. vorherige Erläuterungen). Die Publikation von Quittner et al. (2008) hatte als Ziel, aktuell verfügbare PRO-Instrumente für Kinder mit pulmonalen Erkrankungen (nicht nur CF) zu identifizieren und Empfehlungen hinsichtlich weiterer Entwicklungen und Anwendungen dieser Instrumente zu formulieren. Es werden auch Angaben zur Validität und Reliabilität der Instrumente gemacht, jedoch fehlen konkrete Literatur- bzw. methodische Angaben. Die Quellen von Modi et al.; Wenninger et al., Quittner et al. (2005) und Henry et al. stellen methodisch ausreichende Validierungsstudien dar. Der CFQ-R Fragebogen kann sowohl für Erwachsene als auch für Kinder mit CF und einer G551D-Mutation, als valides Erhebungsinstrument mit akzeptablen Ergebnissen angesehen werden. Es existieren hierzu, neben Validierungsstudien aus anderen Ländern, für beide Populationen deutsche Validierungsstudien (vgl. z. B. Wenninger et al. 2003 & Schmidt et al. 2009). EQ-5D • <i>Quellen im Dossier: Quittner et al. 2008; The EuroQol Group 1990; Brooks et al. 1996.</i> In dem Review von Quittner et al. werden keine Angaben zu EQ-5D gemacht. Bei den beiden verbleibenden Quellen handelt es sich um nicht-systematische Reviews, welche die

	Entwicklung bzw. das Instrument an sich beschreiben. Der EQ-5D kann als weitverbreitetes und valides, jedoch generisches Erhebungsinstrument der Lebensqualität gesehen werden.
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwert / MID¹?	<u>CFQ-R</u>: Der Hersteller gibt an, dass in der Literatur eine Differenz von 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ des CFQ-R als MCID gesehen wird. Diese Aussage wird auf die Quelle von Quittner et al. (2009) gestützt, bei der anhand einer ereignisbasierten (anchor-based) und zwei verteilungsbasierten (distribution-based) Methoden [0.5 SD und standard error of the mean (SEM)], die MCID ermittelt wird. Als „Anker“ wird dabei ein globaler ‘rating-of-change-questionnaire (GRCQ)’ verwendet. Eine Triangulation dieser Methoden bestimmte letztendlich die MCID. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus zwei offenen Studien zu Tobramycin über einen Zeitraum von 28 Tagen. Dabei wurden Patienten (Kinder zwischen 6 und 13 Jahren und Teenager/Erwachsene ≥ 14 Jahren) mit CF und chronischer Pseudomonas aeruginosa Atemwegsinfektion eingeschlossen. Auf Basis der Ergebnisse wird für weitere Studien die Nutzung einer MCID von 4.0 Punkten empfohlen. Dieser MCID ist jedoch nicht für eine Skala, welche die Werte von 0 bis 100 annehmen kann, standardisiert und entspringt dem Ergebnis aus einer der beiden Studien. Wird eine entsprechende Standardisierung vorgenommen, gilt lt. der Studie von Quittner et al. (2009) für die Erwachsenen-Version ein MCID von 5.6 Punkten, bei der Kinder-Version ein MCID von 8.3 Punkten. Es ist anzumerken, dass die genannten MCIDs Durchschnittswerte darstellen, so dass eine Aussage auf eine klinisch relevante minimale Verbesserung auf den einzelnen Patienten nicht vorgenommen werden kann. Weitere methodische Aspekte sind: 1.) Die Studien beziehen sich auf allgemeine CF-Patienten und gleichzeitiger chronischer Pseudomonas aeruginosa Atemwegsinfektionen plus stabiler respiratorischer Symptome; 2.) die MCID ist abhängig von anderen Faktoren wie u.a. Schwere der Erkrankung oder auch Zielpopulation (hier Kinder und Erwachsene) und kann demnach variieren; 3.) die Population der Erwachsenen in dieser Quelle ist teilweise vergleichbar mit den Patienten aus der Ivacaftor-Studie (z. B.: FEV%1), die Population der Kinder hingegen ist, verglichen mit der Population bei Ivacaftor, etwas kränker (niedrigeres FEV1% 62%-69%); 4.) die vorherigen Behandlungsregime der Patienten sind sehr unterschiedlich. Die Übertragbarkeit der angegebenen MCID von 4 Punkten ist daher nicht abschließend beurteilbar.

¹ Lt. dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA, gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden.

▲ Nur in Studie 102 als sekundärer Endpunkt erhoben und angegeben in Form von ereignisfreien Intervallen bzw. Dauer (Gesamtstage).

2.4. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen die folgenden patientenrelevanten bzw. vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte ein (siehe Tabellen 5a und 5b). Die Ergebnisse basieren, soweit nicht anders angegeben, auf dem ‘full analysis set (FAS)’ für die Wirksamkeit und auf dem ‘safety set (SS)’ hinsichtlich der Sicherheitsaspekte. Dies betrifft in beiden Fällen alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (d. h. Ivacaftor oder Placebo) erhielten. Als primäre Datenquelle dienten die Studienberichte.

Die primäre Analyse basierte auf einem Mischeffektmodell für wiederholte Messungen (MMRM). Es wurden keine Imputationen für fehlende Daten vorgenommen. Für den Endpunkt „Körpergewicht“ wurde ein gemischt-lineares Modell angewandt, weshalb die Differenz zwischen den Gruppen und Erhebungszeitpunkten nicht addiert werden kann. Die a priori definierten Subgruppenanalysen wurden analog zur primären Analyse durchgeführt (vgl. Tabelle 4).

Zur Beurteilung der Robustheit der primären Analyse wurden Sensitivitätsberechnungen unter Zuhilfenahme diverser Varianz-Kovarianzmatrizen im MMRM, nicht-parametrische Analysen und Kovarianzanalysen, unter Ersetzung fehlender Daten (z. B. last observation carried forward (LOCF), dropout reason-based Methoden) durchgeführt. Diese Ergebnisse waren konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse.

Ergebnisse zur Wirksamkeit und den Nebenwirkungen sind in den Tabellen 8 und 9 dargestellt. Resultate weiterer Wirksamkeitsendpunkte bzw. spezifischer Nebenwirkungen (mit oder ohne Assoziation zur Studienmedikation), sind in den entsprechenden Datenextraktionsbögen detailliert aufgeführt.

Ergänzend zur Vollständigkeit der Darstellung die Ergebnisse der Follow-Up-Studie VX08-770-105 (s. S. 12, Abschnitt 2.2): Zwischenauswertungen dieser Studie (EMA 2012) deuten darauf hin, dass sich der Effekt auf die Exazerbationsrate pulmonaler Infektionen im weiteren Verlauf abschwächt.

Tabelle 8: Studienergebnisse der Wirksamkeit (Ivacaftor vs. Placebo)

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
Mortalität						
Studie 102	N=78	Nicht aufgetreten	N=83	-	-	-
Studie 103	N=25	Nicht aufgetreten	N=26	-	-	-
Morbidität						
Absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert nach 24 Wochen (primärer Endpunkt)						
Studie 102	N=78	N=78 <u>Baseline/zu Woche 24</u> (Mittelwert): 63,67% / 63,26% <u>Absolute Veränderung zu Baseline nach 24 Wochen</u> (LS Ø): -0,18%	N=83	N=83 <u>Baseline/zu Woche 24</u> (Mittelwert): 63,46% / 73,82% <u>Absolute Veränderung zu Baseline nach 24 Wochen</u> (LS Ø): 10,39%	<u>Unterschied:</u> 10,58% (8,57-12,59)	<0.0001
Studie 103	N=25	N=25 <u>Baseline/zu Woche 24</u> (Mittelwert): 83,01% / 82,52% <u>Absolute Veränderung zu Baseline nach 24 Wochen</u> (LS Ø): 0,13%	N=26	N=26 <u>Baseline/zu Woche 24</u> (Mittelwert): 84,73% / 97,47% <u>Absolute Veränderung zu Baseline nach 24 Wochen</u> (LS Ø): 12,58%	<u>Unterschied:</u> 12,45% (6,56-18,34)	<0,0001

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
Absolute Veränderung des FEV1% relativ zum Ausgangswert nach 48 Wochen (sekundärer Endpunkt)						
Studie 102	N=78	N=78 <u>Baseline/zu Woche 48</u> (Mittelwert): 63,67% / 62,89% <u>Absolute Veränderung zu Baseline nach 48 Wochen</u> (LS Ø): 0,37%	N=83	N=83 <u>Baseline/zu Woche 48</u> (Mittelwert): 63,46% / 73,53% <u>Absolute Veränderung zu Baseline nach 48 Wochen</u> (LS Ø): 10,13%	<u>Unterschied:</u> 10,50% (8,50-12,50)	<0,0001
Studie 103	N=25	N=25 <u>Baseline/zu Woche 48</u> (Mittelwert): 83,01% / 82,94% <u>Absolute Veränderung zu Baseline nach 48 Wochen</u> (LS Ø): - 0,68%	N=26	N=26 <u>Baseline/zu Woche 48</u> (Mittelwert): 84,73% / 96,18% <u>Absolute Veränderung zu Baseline nach 48 Wochen</u> (LS Ø): 10,67%	<u>Unterschied:</u> 9,99% (4,52-15,46)	0,0006
Körpergewicht und BMI (sekundärer Endpunkt; das Körpergewicht bzw. der BMI wurde sowohl als Absolutwert als auch als altersabhängige z-Wert angegeben)						
<i>Körpergewicht (absolut in Kg)</i>						
Studie 102	N=78	<u>Baseline (Ø)</u> N=78; 61.21 <u>Woche 24</u> (Ø) N=71; 60.91 <u>Woche 48</u> (Ø) N=68;	N=83	<u>Baseline (Ø)</u> N=83; 61.70 <u>Woche 24</u> (Ø) N=80; 65.26 <u>Woche 48</u> (Ø) (N=77;	<u>Unterschied:</u> zu Woche 24: 2,75 (1,76-3,74) zu Woche 48: 2,71 (1,33-4,09)	<u>Woche 24:</u> <0,0001 <u>Woche 48:</u> 0,0001

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
		61.38 <u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø)</u> zu Woche 24 N=78; 0.21 zu Woche 48 N=78; 0.40		65.96 <u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø)</u> zu Woche 24 N=83; 2.95 zu Woche 48 N=83; 3.11		
Studie 103	N=26	<u>Baseline (Ø)</u> N=26; 30,04 <u>Woche 24 (Ø) N=23;</u> 31,74 <u>Woche 48 (Ø) N=22;</u> 32,40 <u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø)</u> zu Woche 24 N=26; 1,79 zu Woche 48 N=26; 3,08	N=26	<u>Baseline (Ø)</u> N=26; 31,81 <u>Woche 24 (Ø) N=26;</u> 35,62 <u>Woche 48 (Ø) N=26;</u> 37,92 <u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø)</u> zu Woche 24 N=26; 3,69 zu Woche 48 N=26; 5,85	<u>Unterschied:</u> Woche 24: 1,90 (0,86- 2,94) Woche 48: 2,77 (1,31- 4,23)	<u>Woche 24:</u> 0,0004 <u>Woche 48:</u> 0,0002
Körpergewicht (z-Werte)						
Studie 102 <i>z-Werte nur für Patienten von 12 bis 20 Jahren</i>	N=23	<u>Baseline (Ø)</u> N=23; -0,57 <u>Woche 24 (Ø) N=21;</u> -0,60 <u>Woche 48 (Ø) N=18;</u> -0,5661 <u>Absolute Veränderung</u>	N=24	<u>Baseline (Ø)</u> N=24; -0,46 <u>Woche 24 (Ø) N=20;</u> 0,05 <u>Woche 48 (Ø) N=17;</u> 0,17 <u>Absolute Veränderung</u>	<u>Unterschied:</u> Woche 24: 0,32 (0,15- 0,49) Woche 48: 0,3305 (0,0399- 0,62)	<u>Woche 24:</u> 0,0004 <u>Woche 48:</u> 0,0260

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
		zu Baseline (LS Ø) zu Woche 24 N=23; -0,01 zu Woche 48 N=23; -0,03		zu Baseline (LS Ø) zu Woche 24 N=24; 0,3062 zu Woche 48 N=24; 0,30		
Studie 103	N=26	Baseline (Ø) N=26; -0,16 Woche 24 (Ø) N=23; -0,16 Woche 48 (Ø) N=22; -0,36 Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø) zu Woche 24 N=26; 0,01 zu Woche 48 N=26; -0,09	N=24	Baseline (Ø) N=26; -0,02 Woche 24 (Ø) N=26; 0,28 Woche 48 (Ø) N=26; 0,34 Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø) zu Woche 24 N=26; 0,28 zu Woche 48 N=26; 0,29	Unterschied: Woche 24: 0,27 (0,15- 0,40) Woche 48: 0,3873 (0,24-0,53)	Woche 24 und 48: <0,0001
BMI (absolut)						
Studie 102	N=78	Baseline (Ø) N=78; 21,88 Woche 24 (Ø) N=71; 21,80 Woche 48 (Ø) N=68; 21,92 Absolute Veränderung zu Baseline	N=83	Baseline (Ø) N=83; 21,74 Woche 24 (Ø) N=80; 22,81 Woche 48 (Ø) N=77; 22,96 Absolute Veränderung zu Baseline	Unterschied: Woche 24: 0,94 (0,62- 1,26) Woche 48: 0,93 (0,48- 1,38)	Woche 24 und 48: <0,0001

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
		(LS Ø) zu Woche 24 N=78; -0,02 zu Woche 48 N=78; -0,02		(LS Ø) zu Woche 24 N=83; 0,92 zu Woche 48 N=83; 0,91		
Studie 103	N=26	Baseline (Ø) N=26; 16,83 <u>Woche 24</u> (Ø) N=22; 17,17 <u>Woche 48</u> (Ø) N=22; 16,82 <u>Absolute Veränderung zu Baseline</u> (LS Ø) zu Woche 24 N=26; 0,22 zu Woche 48 N=26; 0,25	N=26	Baseline (Ø) N=26; 17,13 <u>Woche 24</u> (Ø) N=26; 18,22 <u>Woche 48</u> (Ø) N=26; 18,62 <u>Absolute Veränderung zu Baseline</u> (LS Ø) zu Woche 24 N=26; 1,03 zu Woche 48 N=26; 1,34	Unterschied: Woche 24: 0,81 (0,34- 1,28) Woche 48: 1,09 (0,51- 1,67)	<u>Woche 24:</u> 0,0008 <u>Woche 48:</u> 0,0003
BMI (z-Werte)						
Studie 102 <i>z-Werte nur für Patienten von 12-20 Jahren</i>	N=23	Baseline (Ø) N=23; -0,56 <u>Woche 24</u> (Ø) N=21; -0,57 <u>Woche 48</u> (Ø) N=18; -0,52 <u>Absolute Veränderung zu Baseline</u> (LS Ø) zu Woche 24 N=23; -0,04	N=24	Baseline (Ø) N=24; -0,47 <u>Woche 24</u> (Ø) N=20; 0,04 <u>Woche 48</u> (Ø) N=17; 0,0915 <u>Absolute Veränderung zu Baseline</u> (LS Ø) zu Woche 24 N=24; 0,30	Unterschied: Woche 24: 0,3431 (0,14-0,54) Woche 48: 0,3256 (0,00-0,65)	<u>Woche 24:</u> 0,0010 <u>Woche 48:</u> 0,0490

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
		zu Woche 48 N=23; -0,08		zu Woche 48 N=24; 0,25		
Studie 103	N=26	<u>Baseline (Ø)</u> N=26; 0,08 <u>Woche 24 (Ø) N=22;</u> 0,08 <u>Woche 48 (Ø) N=22;</u> -0,19 <u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø)</u> zu Woche 24 N=26; -0,03 zu Woche 48 N=26; -0,18	N=26	<u>Baseline (Ø)</u> N=26; 0,09 <u>Woche 24 (Ø) N=26;</u> 0,42 <u>Woche 48 (Ø) N=26;</u> 0,44 <u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø)</u> zu Woche 24 N=26; 0,30 zu Woche 48 N=26; 0,28	<u>Unterschied:</u> Woche 24: 0,34 (0,16- 0,51) Woche 48: 0,45 (0,26- 0,65)	Woche 24: 0,0002 Woche 48: <0,0001
Pulmonale Exazerbationen (sekundärer ^s /tertiärer Endpunkt ^Δ) [angegeben als Anzahl; ereignisfreies Intervall und Dauer (Gesamttag) zu Woche 24 und 48]						
<i>Anzahl</i>						
Studie 102	N=78	<u>Zu Woche 24:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 35 Anzahl Er- eignisse (E- reignisrate): 55 (0,74) <u>Zu Woche 48:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 44	N=83	<u>Zu Woche 24:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 18 Anzahl Er- eignisse (E- reignisrate): 23 (0,28) <u>Zu Woche 48:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 28	<u>Zu Woche 24:</u> Rate Ratio: 0,377 (0,22- 0,64) <u>Zu Woche 48:</u> Rate Ratio: 0,426 (0,27- 0,68)	<u>Zu Woche 24 und 48:</u> 0,0003

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
		Anzahl Er- eignisse (Er- eignisrate): 99 (1,38)		Anzahl Er- eignisse (Er- eignisrate): 47 (0,59)		
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					
Ereignisfreies Intervall						
Studie 102	N=78	<u>Anteil:</u> zu Woche 24: 0,51 ^Δ zu Woche 48: 0,41 [§]	N=83	<u>Anteil:</u> zu Woche 24: 0,78 ^Δ zu Woche 48: 0,67 [§]	<u>Zu Woche 24:</u> HR: 0,40 (0,23-0,71) <u>Zu Woche 48:</u> HR: 0,455 (0,28-0,73)	<u>Zu Woche 24:</u> 0,0016 <u>Zu Woche 48:</u> 0,0012
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					
Dauer (Gesamttag von Exazerbationen)						
Studie 102	N=78	<u>Zu Woche 24:</u> Mittelwert: 15,47 (SD: 24,53) Median: 0,00 Min-Max: 0,0-112,4 <u>Zu Woche 48:</u> Mittelwert: 36,67 (SD: 49,54) ^Δ Median: 13,90 Min-Max: 0,0-224,8	N=83	<u>Zu Woche 24:</u> Mittelwert: 6,24 (SD: 14,42) Median: 0,00 Min-Max: 0,0-71,8 <u>Zu Woche 48:</u> Mittelwert: 13,54 (SD: 27,27) ^Δ Median: 0,00 Min-Max: 0,0-166,5	<i>Nicht berichtet</i>	<u>Woche 24:</u> 0,0016 <u>Woche 48:</u> 0,0007
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
Pulmonale Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung führen (tertiärer ^Δ Endpunkt)						
Anzahl						
Studie 102	N=78	<u>Zu Woche 24:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 14 Anzahl Ereignisse (Ereignisrate): 17 (0,26) <u>Zu Woche 48:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 23 Anzahl Er- eignisse (Er- eignisrate): 31 (0,49)	N=83	<u>Zu Woche 24:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 8 Anzahl Ereignisse (Ereignisrate): 10 (0,14) <u>Zu Woche 48:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 11 Anzahl Er- eignisse (Er- eignisrate): 21 (0,31)	<u>Zu Woche 24:</u> Rate Ratio: 0,521 (0,23- 1,19) <u>Zu Woche 48:</u> Rate Ratio: 0,635 (0,32- 1,26)	<u>Woche 24:</u> 0,12 <u>Woche 48:</u> 0,19
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					
Ereignisfreies Intervall						
Studie 102	N=78	<u>Anteil:</u> zu Woche 24: 0,79 ^Δ zu Woche 48: 0,68 ^Δ	N=83	<u>Anteil:</u> zu Woche 24: 0,90 ^Δ zu Woche 48: 0,86 ^Δ	<u>Woche 24:</u> HR: 0,46 (0,19-1,10) <u>Woche 48:</u> HR: 0,34 (0,16-0,70)	<u>Woche 24:</u> 0,081 <u>Woche 48:</u> 0,0035
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					
Dauer (Gesamtstage von Exazerbationen mit Krankenhauseinweisung)						
Studie 102	N=78	<u>Zu Woche 24^Δ:</u> Mittelwert: 1,53 (SD: 4,44)	N=83	<u>Zu Woche 24^Δ:</u> Mittelwert: 1,83 (SD: 6,75)	Nicht berichtet	<u>Woche 24:</u> 0,3106 <u>Woche 48:</u> 0,0275

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
		Median: 0,00 Min-Max: 0,0-28,0 <u>Zu Woche 48^Δ:</u> Mittelwert: 4,15 (SD: 8,71) Median: 0,00 Min-Max: 0,0-44,0		Median: 0,00 Min-Max: 0,0-45,0 <u>Zu Woche 48^Δ:</u> Mittelwert: 3,92 (SD: 13,62) Median: 0,00 Min-Max: 0,0-89,9		<i>(Kommentar: Aufgrund der Mittelwerte und hohen Standardabw- eichung erscheint der P-Wert nicht plausibel. Nach eigener Nachberechn- ung dürfte sich ein nicht stat. signifikantes Ergebnis zeigen.)</i>
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					
Pulmonale Exazerbationen die zu einer i.v. Gabe von Antibiotika führen (tertiärer Endpunkt)						
Anzahl						
Studie 102	N=78	<u>Zu Woche 24:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 19 Anzahl Er- eignisse (Er- eignisrate): 25 (0,36) <u>Zu Woche 48:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 27 Anzahl Er- eignisse (Er- eignisrate): 47 (0,71)	N=83	<u>Zu Woche 24:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 11 Anzahl Er- eignisse (Er- eignisrate): 14 (0,18) <u>Zu Woche 48:</u> Anzahl Patienten mit Ereignis: 15 Anzahl Er- eignisse (Er- eignisrate): 28 (0,40)	<u>Zu Woche 24:</u> Rate Ratio: 0,50 (0,25- 1,02) <u>Zu Woche 48:</u> Rate Ratio: 0,558 (0,29- 1,07)	<u>Woche 24:</u> 0,06 <u>Woche 48:</u> 0,08
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					
Ereignisfreies Intervall						

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
Studie 102	N=78	<u>Anteil:</u> zu Woche 24: 0,72 ^Δ zu Woche 48: 0,62 ^Δ	N=83	<u>Anteil:</u> zu Woche 24: 0,87 ^Δ zu Woche 48: 0,82 ^Δ	Zu Woche 24: HR: 0,456 (0,22-0,99) <u>Zu Woche 48:</u> HR: 0,41 (0,22-0,78)	<u>Woche 24:</u> 0,0409 <u>Woche 48:</u> 0,0066
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					
Dauer (Gesamtstage von Exazerbationen mit i.v. Antibiotikagabe)						
Studie 102	N=78	<u>Zu Woche 24^Δ:</u> Mittelwert: 4,39 (SD: 9,42) Median: 0,00 Min-Max: 0,0-45,9 <u>Zu Woche 48^Δ:</u> Mittelwert: 11,03 (SD: 20,36) Median: 0,00 Min-Max: 0,0-91,2	N=83	<u>Zu Woche 24^Δ:</u> Mittelwert: 3,15 (SD: 10,02) Median: 0,00 Min-Max: 0,0-66,3 <u>Zu Woche 48^Δ:</u> Mittelwert: 6,68 (SD: 19,43) Median: 0,00 Min-Max: 0,0-132,5	Nicht berichtet	<u>Zu Woche 24:</u> 0,1153 <u>Zu Woche 48:</u> 0,0183
Studie 103	Zu geringe Ereignisrate, kein Gruppenvergleich durchgeführt					
Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand CFQ-R (Domäne „Atmungssysteme“) (sekundärer Endpunkt; angegeben als Punktzahl)						
Studie 102	Werte der Teenager/Erwachsenen (ab 14 Jahren) ^Δ					
	N= 65	<u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø):</u>	N= 76	<u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø):</u>	<u>Unterschied nach 24 W.: 7,06 (3,66- 10,46)</u>	<u>Woche 24 und 48:</u> <0,0001

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
		nach 24 W.: -1,23 nach 48 W.: -1,73		nach 24 W.: 5,81 nach 48 W.: 5,85	Unterschied nach 48 W.: 7,59 (4,28- 10,90)	
	<i>Gepoolte Werte der Teenager/Erwachsene/Kinder (ab 12 Jahren)[▲]</i>					
	N=71	<u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø):</u> nach 24 W.: -2,10 nach 48 W.: -2,65	N=80	<u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø):</u> nach 24 W.: 5,97 nach 48 W.: 5,94	Unterschied nach 24 W.: 8,08 (4,73- 11,42) Unterschied nach 48 W.: 8,60 (5,32- 11,87)	<u>Woche 24 und 48:</u> <0,0001
Studie 103	<i>CFQ-R Version: Werte der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren</i>					
	N=26	Baseline Ø N=26; 80,13 zu Woche 24 Ø: N=23; 2,17 zu Woche 48 Ø: N=22; 0,75 <u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø; N=25):</u> nach 24 W.: 0,25 nach 48 W.: 1,00	N=26	Baseline Ø N=26; 78,20 zu Woche 24 Ø: N=23; 4,17 zu Woche 48 Ø: N=22; 7,37 <u>Absolute Veränderung zu Baseline (LS Ø; N=26):</u> nach 24 W.: 6,31 nach 48 W.: 6,06	Unterschied nach 24 W.: 6,06 (-1,41- 12,53) Unterschied nach 48 W.: 5,06 (-1,64; 11,76)	<u>Woche 24:</u> 0,1092 <u>Woche 48:</u> 0,1354
	<i>CFQ-R Version: Werte der Eltern/Beziehungsberechtigten</i>					
	N=26	Baseline Ø N=26; 80,77 zu Woche 24 Ø: N=26;	N=26	Baseline Ø N=26; 81,19 zu Woche 24 Ø: N=26;	Unterschied nach 24 W.: 5,93 (0,50- 11,36)	<u>Woche 24:</u> 0,0330 <u>Woche 48:</u> 0,0713

End- punkte Studie	Placebo (150 mg)		Ivacaftor (150 mg)		Intervention vs. Kontrolle (Ivacaftor vs. Placebo)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Unterschied oder HR (95%-KI)	P-Wert
		-0,72 zu Woche 48 Ø: N=26; -3,29 <u>Absolute Veränderung zu Baseline</u> (LS Ø; N=26): nach 24 W.: -1,05 nach 48 W.: -1,19		6,62 zu Woche 48 Ø: N=26; 1,66 <u>Absolute Veränderung zu Baseline</u> (LS Ø; N=26): nach 24 W.: 4,88 nach 48 W.: 3,69	<u>Unterschied nach 48 W.:</u> 4,88 (-0,44- 10,20)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D (tertiärer Endpunkt)						
Studie 102	N=73	Baseline Ø N=73; 0,94 zu Woche 24 Ø:N=73; 0,929 zu Woche 48 Ø; N=73; 0,93 <u>Absolute Veränderung zu Baseline</u> (LS Ø; N=73): nach 24 W.: -0,02 nach 48 W.: -0,02	N=82	Baseline Ø: N=82; 0,93 zu Woche 24 Ø: N=82; 0,937 zu Woche 48 Ø: N=82; 0,94 <u>Absolute Veränderung zu Baseline</u> (LS Ø; N=82): nach 24 W.: 0,004 nach 48 W.: 0,002	<u>Unterschied zu Woche 24:</u> 0,019 (0,002-0,04) <u>Unterschied zu Woche 48:</u> 0,018 (0,00-0,04)	<u>Woche 24:</u> 0,0320 <u>Woche 48:</u> 0,0305
Studie 103	Nicht erhoben in dieser Studie					

[^] Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren füllten den Fragebogen ('Kinder') eigenständig aus und die Eltern bzw. der Vormund füllte zusätzlich die Version 'Eltern/Erziehungsberechtigter' aus. Patienten ab 14 Jahren füllten die Version 'Teenager/Erwachsene' selbstständig aus.

[§] Es wurde lediglich das Ereignisfreie Intervall bis zu einer pulmonalen Exazerbation als sekundärer Endpunkt definiert.

^Δ Als tertiäre hinsichtlich pulmonaler Exazerbationen definierte Endpunkte waren: Ereignisfreies Intervall bis zu einer pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikatherapie führten; Anzahl an pulmonalen Exazerbationen (inkl. diejenigen die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikatherapie führten; Dauer (in Gesamttagen) pulmonaler Exazerbationen (inkl. diejenigen die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikatherapie führten).

^{||} Es sind keine Ausgangswerte aus den Studienunterlagen zu entnehmen.

Tabelle 9: Ergebnisse der Nebenwirkungen (Ivacaftor vs. Placebo)

Endpunkte Studie	Placebo (150mg)		Ivacaftor (150mg)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)
Unerwünschte Ereignisse				
Studie 102	N=78	Woche 24: 77 (98,7) UE assoziiert mit Studienmedikation: 28 (35,9) Woche 48: 78 (100) UE assoziiert mit Studienmedikation: 34 (43,6)	N=83	Woche 24: 76 (91,6) UE assoziiert mit Studienmedikation: 34 (41,0) Woche 48: 82 (98,8) UE assoziiert mit Studienmedikation: 40 (48,2)
Studie 103	N=26	Woche 24: 25 (96,2) UE assoziiert mit Studienmedikation: 5 (19,2) Woche 48: 25 (96,2) UE assoziiert mit Studienmedikation: 6 (23,1)	N=26	Woche 24: 26 (100) UE assoziiert mit Studienmedikation: 7 (26,9) Woche 48: 26 (100) UE assoziiert mit Studienmedikation: 10 (38,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Studie 102	N=78	Woche 24: 24 (30,8) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 3 (3,8) Woche 48:	N=83	Woche 24: 16 (19,3) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 6 (7,2) Woche 48:

Endpunkte Studie	Placebo (150mg)		Ivacaftor (150mg)	
	Gesamt N	Ergebnisse N (%)	Gesamt N	Ergebnisse N (%)
		33 (42,3) UE assoziiert mit Studienmedikation: 3 (3,8)		20 (24,1) UE assoziiert mit Studienmedikation: 6 (7,2)
Studie 103	N=26	Woche 24: 5 (19,2) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 1 (3,8) Woche 48: 6 (23,1) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 1 (3,8)	N=26	Woche 24: 5 (19,2) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 0 (0) Woche 48: 5 (19,2) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 1 (3,8)
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse				
Studie 102	N=78	Woche 24: 3 (3,8) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 2 (2,6) Woche 48: 4 (5,1) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 2 (2,6)	N=83	Woche 24: 1 (1,2) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 1 (1,2) Woche 48: 1 (1,2) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 1 (1,2)
Studie 103	N=26	Woche 24: 1 (3,8) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 1 (3,8) Woche 48: 1 (3,8) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 1 (3,8)	N=26	Woche 24: 0 (0) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 0 (0) Woche 48: 0 (0) SUE assoziiert mit Studienmedikation: 0 (0)

Primärer Endpunkt der beiden Phase III Studien war die absolute Veränderung des FEV1 (%) relativ zum Ausgangswert in Woche 24. Ein statistischer Vergleich von Ivacaftor 150 mg wurde gegenüber Placebo 150 mg durchgeführt. Dabei durften alle Patienten während des gesamten Studienverlaufes Begleitmedikation einnehmen. Es zeigten sich in beiden Studien statistisch signifikante Verbesserungen des FEV1% gegenüber dem Ausgangswert in der Ivacaftor-Gruppe gegenüber Placebo zu Woche 24 [Studie 102: 10,39% vs. -0,18%; Unterschied: 10,58% (95%KI: 8,57-12,59; $p < 0,0001$) / Studie 103: 12,58% vs. 0,13%; Unterschied: 12,45% (95%KI: 6,56%-18,34%; $p < 0,0001$)]. Ein ähnlicher Behandlungseffekt zeigte sich zudem bei dem sekundären Endpunkt der absoluten FEV1 (%) Veränderung relativ zum Ausgangswert nach 48 Wochen [Studie 102: 10,13% vs. -0,37%; Unterschied: 10,50% (95%KI: 8,50-12,50; $p < 0,0001$) / Studie 103: -0,68% vs. 10,67%; Unterschied: 9,99% (95%KI: 4,5%-15,5%; $p < 0,0001$)]. Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Lungenfunktion war bereits nach 15 Tagen zu verzeichnen und blieb im Studienverlauf fortwährend signifikant (vgl. Datenextraktionsbogen).

Ein statistisch signifikant positiver Effekt unter Ivacaftor zeigte sich auch bei den anderen Zielparametern, mit Ausnahme von der anhand des CQF-R Fragebogens gemessenen Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem“) in Studie 103, der Anzahl an pulmonalen Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikagabe führten zu Woche 24 und 48 sowie dem ereignisfreien Intervall pulmonaler Exazerbationen, die nach 24 Wochen zu einer Krankenhauseinweisung führten und der Dauer an pulmonalen Exazerbationen (inkl. diejenigen die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikagabe führten) zu Woche 24.

Bezüglich dem CQF-R Fragebogen wurden zwei Erhebungen durchgeführt. Zum einen bei Kindern und zum anderen bei den Eltern/ Erziehungsberechtigten. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede sowohl nach 24 als auch nach 48 Wochen, wenn Kinder zwischen 6 und 11 Jahren befragt wurden (Studie 103). Bei der Befragung der Eltern/Bezugspersonen zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied nach 24 Wochen, jedoch nicht mehr zu Woche 48 (vgl. Tabelle 8).

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegen deskriptive Angaben von Frequenz und Patientenanteilen vor. Ein statistischer Gruppenvergleich wurde nicht durchgeführt. Alle (schweren) unerwünschten Ereignisse wurden nach der SOC und dem PT entsprechend dem MedDRA (Version 12.0) dargestellt. Ereignisse, die mehr als einmal vorkamen, wurden nur einmal gezählt. Hinsichtlich der Schwere eines Ereignisses wurde der höchste Schweregrad gewählt.

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen ist darauf hinzuweisen, dass insbesondere bei Studie 103 aufgrund der geringen Fallzahl das Auftreten eines Ereignisses schon eine Veränderung von 3,8% bedeutet. Es traten keine Todesfälle in den beiden Studien auf. Sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 zeigten sich bei fast allen Patienten (91,6%-100%) in beiden Behandlungsarmen der Studien 102 und 103 unerwünschte Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse, die mit der Studienmedikation assoziiert bewertet wurden, traten seltener in beiden Armen auf (19,2% bis maximal 48,2%); dabei geringfügig häufiger unter Ivacaftor, bei meist milder oder moderater Schwere (vgl. Datenextraktionsbogen).

Schwere unerwünschte Ereignisse kamen in beiden Studien verglichen mit Placebo vergleichbar oder seltener unter Ivacaftor vor (Studie 102: Placebo: W24:30,8%/W48:42,3% vs. Ivacaftor: W24:19,3%/W48:24,1% / Studie 103: Placebo: 24:19,2%/W48:21,1% vs. Ivacaftor: W24:19,2%/W48:19,2%).

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation führten, traten häufiger unter Placebo auf. Diese Ereignisse waren jedoch insgesamt selten und nicht immer mit der Studienmedikation als assoziiert bewertet.

Allgemeine Nebenwirkungen, die in den verschiedenen SOC's am häufigsten in beiden Studien auftraten, waren von respiratorischer Natur (d. h. CF-assoziierte Lungenerkrankung, Husten, oropharyngeale Schmerzen, obere Atemwegsinfektionen (Bakterien im Sputum isoliert), verstopfte Nase, Hämoptyse, produktiver Husten, Entzündung des Nasen-Rachen-Raumes und Rasseln). Weitere Nebenwirkungen, die mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ vorlagen, waren: Infektionen, gastrointestinale Beschwerden, klinische Prüfungen (u.a. Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte, Lungenfunktionstest etc.), genetische Störungen, Störungen des Nervensystems, Störungen des Muskel-Skelett-Systems/Bindegewebes, allgemeine Störungen und Beschwerden (wie Fieber und Fatigue) sowie Hautprobleme und andere Komplikation durch Verletzungen oder toxische Einwirkungen. Diese Nebenwirkungen waren in Studie 102 zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar; mit Ausnahme von den genetischen Störungen, die seltener unter Ivacaftor vorkamen (W. 24: 22,9% vs. 46,2% / W. 48: 41% vs. 64,1%), und den Störungen des Nervensystems, die sich wiederum häufiger unter der aktiven Therapie zeigten (W. 24: 30,1% vs. 20,5% / W. 48: 39,8% vs. 29,5%). Bei Studie 103 traten Infektionen, andere Komplikation durch Verletzungen oder toxische Einwirkungen, Störungen des Nervensystems, Störungen des Muskel-Skelett-Systems/Bindegewebes häufiger unter Ivacaftor auf, während respiratorische Beschwerden und gastrointestinale Störungen häufiger unter Placebo auftraten. Die restlichen SOC kamen im vergleichbarem Maße in beiden Studien und Behandlungsarmen mit einer Inzidenz von $< 5\%$ vor.

Spezifische Nebenwirkungen mit der höchsten Inzidenz in beiden Studien waren die CF-assoziierte Lungenerkrankung und der Husten. Dabei kam der Husten in beiden Studien seltener unter Ivacaftor, die CF-assoziierte Lungenerkrankung hingegen seltener in Studie 102, jedoch in vergleichbarem Maße in Studie 103 vor. Andere häufige Nebenwirkungen ($\geq 10\%$ Inzidenz in mind. einem Arm) in beiden Studien waren: Kopfschmerzen, oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase, obere Atemwegsinfektionen, Hämoptyse, und Übelkeit, wobei alle Nebenwirkungen bis auf Hämoptyse (gar nicht in Studie 103) und Übelkeit, häufiger unter Ivacaftor auftraten. Diese Nebenwirkungen nahmen im Studienverlauf von Studie 102 zu. Daten aus Studie 103 zu Nebenwirkungen nach Woche 24 fehlen. Es wird jedoch im Studienbericht darauf hingewiesen, dass die Inzidenzen zwischen Woche 24 und 48 vergleichbar waren. Zusätzlich traten in Studie 103 noch folgende Nebenwirkungen häufiger ($\geq 10\%$ Inzidenz in mind. einem Arm) auf: Fieber, (oberer) abdominaler Schmerz, Erbrechen, Entzündung des Nasen-Rachen-Raumes, produktiver Husten, Rhinorrhö, Pfeifen und Rasseln.

Nebenwirkungen, die in Studie 102 mindestens 5% häufiger unter Ivacaftor vorkamen waren: Schwindel, Bacteria Sputum (identifiziert) und Hautausschlag. In Studie 103 waren dies:

Entzündung des Nasen-Rachen-Raumes, oberere Atemwegsinfektionen (Bakterien im Sputum isoliert), Mittelohrentzündung, Durchfall, Kopfschmerz, und oropharyngealer Schmerz.

Demgegenüber traten in Studie 102 zu mindestens 5% häufiger CF-assoziierte Lungen-erkrankung, reduzierter Lungenfunktionstest, Hämoptyse, Husten und Dyspnoe unter Placebo auf. In Studie 103 waren dies: Husten, Erbrechen, produktiver Husten, reduzierter Lungenfunktionstest und Rasseln.

Die häufigsten Nebenwirkungen in beiden Studien, bei der eine Assoziation mit der Studien-medikation vom Prüfarzt bewertet wurde, waren: Husten, Hautausschlag, Kopfschmerz, obere Atemwegsinfektionen, Erhöhung der ALT, und die CF-assoziierte Lungenerkrankung. In Studie 103 kamen zudem noch Entzündung des Nasen-Rachen-Raumes und Pseudomonas-Infektionen vor, während bei Studie 102 noch eine Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase-Werte zu nennen ist.

Ergänzend zur Vollständigkeit der Darstellung die Ergebnisse der Zwischenauswertung der Follow-Up-Studie VX08-770-105 (s. S. 12, Abschnitt 2.2): In dieser Studie zeigte sich eine Zunahme der aus dem Sputum isolierten Bakterien und der Anzahl von Infektionen der oberen Atemwege (EMA 2012).

Die Ergebnisse der *Subgruppenanalysen* in beiden Studien zeigten in den meisten Fällen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten einer Therapie mit Ivacaftor unabhängig von Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung und der geographischen Region.

In Studie 102 (Patienten ≥ 12 Jahren): Bei Patienten < 18 Jahren zeigte sich konsistent bei sowohl dem primären als auch den sekundären Endpunkten, eine leichte Verbesserung gegenüber Patienten ≥ 18 Jahren. Bei der Subgruppe von Patienten mit einem $FEV_1 < 70\%$ gegenüber einem $FEV_1 \geq 70\%$, waren deutlich größere Verbesserungen bei Patienten mit einem niedrigerem $FEV_1\%$ hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ anhand des CFQ-R (10,64 vs. 5,66; bis Woche 48) und dem Körpergewicht (3,40 vs. 1,75; bis Woche 48 in kg) zu verzeichnen.

Bei Betrachtung der Subgruppe der geographischen Region fällt auf, dass australische Patienten eine größere Verbesserung gegenüber anderen Regionen bezüglich des $FEV_1\%$ nach 24 Wochen [Amerika: 9,07 (N=50 Ivacaftor: 50 Placebo) vs. Europa: 9,64 (N=23 Ivacaftor: 19 Placebo) vs. Australien: 17,29 (N=10 Ivacaftor: 9 Placebo)] und der Domäne „Atmungssystem“ anhand des CFQ-R [Amerika: 6,58 (N=50 Ivacaftor: 50 Placebo) vs. Europa: 9,49 (N=23 Ivacaftor: 19 Placebo) vs. Australien: 15,94 (N=10 Ivacaftor: 9 Placebo)] erreichten. Im Gegensatz dazu verzeichnen australische Patienten gegenüber denen aus Nordamerika und Europa jedoch keinen positiven Effekt hinsichtlich des Körpergewichtes (Nordamerika: 3,08 vs. Europa: 3,24 vs. Australien: -0,23). Alle Ergebnisse im Detail sind dem Datenextraktionsbogen der jeweiligen Studie zu entnehmen.

Studie 103 (Kinder zwischen 6 und 11 Jahren): Es zeigte sich, dass weibliche Patientinnen gegenüber männlichen Patienten eine deutlich größere Verbesserung hinsichtlich des

FEV1% nach 24 Wochen erreichten (w: 13,8% vs. m: 5,2%). In der Subgruppe von Patienten mit einem FEV1 $\geq$ 70% bis $\leq$ 90% vs. einem FEV1 $\leq$ 90% vs. einem FEV1 $>$ 90%, war der Behandlungseffekt bei Patienten mit einem FEV1 $\leq$ 90% am größten, bezogen auf den primären Endpunkt (FEV1 $\geq$ 70% bis $\leq$ 90%: 0,33 vs. FEV1 $\leq$ 90%: 14,89 vs. FEV1 $>$ 90%: 6,89). Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch, eine größere Gewichtszunahme bei Patienten mit einem FEV1 $>$ 90% (FEV1 $\geq$ 70% bis 90%: 1,29 vs. FEV1 $\leq$ 90%: 1,41 vs. FEV1 $>$ 90%: 2,59). Hinsichtlich der geografischen Region ließen sich deutlich größere Effekte erkennen bei europäischen Patienten gegenüber Patienten aus anderen Regionen [Nordamerika: 5,77 (N=12 Ivacaftor: 14 Placebo) vs. Europa: 24,65 (N=6 Ivacaftor: 5 Placebo) vs. Australien: 4,16 (N=8 Ivacaftor: 6 Placebo)]. Aufgrund der kleinen Fallzahl in den Subgruppen wurden nicht für alle Endpunkte und Subgruppen statistische Tests durchgeführt. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren, aufgrund der geringen Fallzahl(en), mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

Alle Ergebnisse im Detail sind dem Datenextraktionsbogen zu entnehmen. Es ist anzumerken, dass zusätzlich in beiden Studien durch fehlende Durchführung von Interaktionstests und der teilweise beträchtlichen Überlappung der Konfidenzintervalle (innerhalb der Subgruppen) keine belastbaren Aussagen gemacht werden können.

2.5. Liste der eingeschlossenen Studien:

Studie 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

Publiziert als: 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

- 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 als: z. Zt. noch nicht publiziert.

2.6. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Wirkstoffen oder auch Nahrungsmitteln, die Induktoren, Inhibitoren oder Substrate der auf dem CYP3A Locus kodierten Oxygenasen sind.

Die Wirksamkeit von Ivacaftor wurde nur für Patienten gezeigt, welche eine G551D-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens aufwiesen. Deshalb sollte, wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, das Vorliegen der G551D-Mutation des CFTR-Gens mit Hilfe

einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.4.4 des Dossiers aufgrund der Angaben aus den beiden pivotalen Phase III Studien 102 und 103 bei Patienten mit zystischer Fibrose, die mindestens auf einem Allel die G551D-Mutation tragen, dass ein erheblicher Zusatznutzen vorliegt. Der Hersteller beschreibt, dass eine nachhaltige, gegenüber der BSC bisher nicht erreichte große Verbesserung patientenrelevanter therapeutischer Effekte durch die Behandlung mit Ivacaftor besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens quantifiziert er insgesamt als erheblich. Dies gibt er auch für die spezifischen Endpunkte Lungenfunktion (FEV1%), Körpergewicht, Lebensqualität [CFQ-R Domäne „Atmungssystem“ (nur für Studie 102)], pulmonale Exazerbationen (nur für Studie 102), und Mortalität (nach Modell geschätzt) an. In Studie 103 werden der Endpunkt Lebensqualität [CFQ-R Domäne „Atmungssystem“ und der Endpunkt pulmonale Exazerbationen als nicht quantifizierbar eingestuft. Folgende konkrete Angaben, die der Beurteilung eines bedeutsamen Zusatznutzens zugrunde liegen, werden durch den pU gemacht:

- *Das Risiko pulmonaler Exazerbationen wird durch die Behandlung mit Ivacaftor reduziert.*
- *Sowohl die Häufigkeit als auch die Dauer von Krankenhausaufenthalten bzw. die Gabe von i.v. Antibiotika aufgrund von Exazerbationen wird signifikant reduziert.*
- *Das Gewicht, der BMI und die entsprechenden altersabhängigen 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.*
- *Die Lebensqualität, besonders in der Domäne „Atmungssystem“ wird signifikant verbessert.*
- *Keine schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Ivacaftor. Im Gegenteil: Der Gesamtanteil schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurde in der Ivacaftor-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nahezu halbiert (Studie 102).*
- *Daten zu FEV1%, Exazerbationen und altersabhängige z-Werte des Gewichts aus dem prognostischen Modell ergeben substantielle Verbesserungen hinsichtlich der Mortalität.*

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

Die folgenden Ausführungen beziehen sich – soweit nicht anderweitig angegeben – auf die pivotalen Studien 102 und 103, deren Ergebnisse der pU im Dossier primär als Grundlage für seine Ausführungen zum Zusatznutzen heranzieht.

3.1. Design und Methodik der Studien

Bei den pivotalen Studien 102 und 103 handelt es sich um zweiarmige, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, Parallelstudien der Phase III. Dabei war eine konfirmatorische Prüfung der Überlegenheit von Ivacaftor gegen Placebo über einen Zeitraum von 24 (Behandlungsperiode) bzw. 48 Wochen (Erweiterungsphase mit Fortführung der jeweiligen Studienmedikation) geplant. In beiden Studien und in beiden Armen der Studien waren Begleitmedikationen während des ganzen Studienverlaufes erlaubt, allerdings war die Verwendung der Inhalation hyperosmolarer Kochsalzlösung nicht erlaubt. Das gewählte Vorgehen, Ivacaftor oder Placebo als 'Add-on' zu einer BSC zu geben, kann unter der Annahme als geeignet angesehen werden, dass kein „Goldstandard“ in dieser Indikation existiert. Dies findet sich auch in den Empfehlungen der EMA wie folgt wieder: *'Randomised active-controlled confirmatory trials are mandatory when a reference treatment exists. When no reference treatment exists, a placebo-controlled study in mild to moderate patients on top of best supportive care is recommended'*(EMA, 2009). Ebenso wurde im zeitlichen Verlauf eine konfirmatorische Prüfung und statistische Testung der primären und sekundären Endpunkte a priori geplant. Aufgrund dieser Angaben werden die beiden Studien hinsichtlich ihres Designs und ihrer Methodik als Therapiestudien mit randomisierter Vergleichsgruppe bewertet (vgl. Datenextraktionsbögen) und allgemein auf sowohl der Studienebene als auch auf Endpunktebene mit einem niedrigen Verzerrungspotential eingestuft. Somit liegen für die Nutzenbewertung vergleichende Studien vor.

Trotz der hohen Evidenzstufe von Studie 103 ist die kleine Stichprobengröße zu bemerken. Die daraus resultierende geringere Power limitiert die Studienergebnisse, in dem Unterschiede hinsichtlich der Effekte sekundärer Endpunkte bzw. der Endpunkte bei denen ein geringer Unterschied (z. B. Lebensqualität) erwartet wird, möglicherweise nicht nachgewiesen werden konnten. Es wurde, im Gegensatz zu Studie 102, keine Fallzahlplanung und -berechnung durchgeführt. Daher ist die Aussagekraft dieser Studienergebnisse eingeschränkt. Es stellt sich im Allgemeinen die Frage, ob Studie 103 geeignet ist, um signifikante Behandlungseffekte zu erfassen.

In beiden Studien wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die eine G551D-Mutation auf mindestens einem Allel aufwiesen. Der Hersteller gibt eine derzeitige Prävalenz von 7.500 der in Deutschland an CF erkrankten Patienten an. Lediglich 1,5-2% dieser Patienten weisen dabei eine G551D-Mutation auf. Die angestrebte Indikation ist daher begrenzt, die Wirksamkeit von Ivacaftor demnach nicht auf die allgemeine CF-Patientenpopulation übertragbar.

Der Hersteller gibt in seinen Studienunterlagen an, dass derzeit für die Zielpopulation keine Therapieoptionen bestehen, die eine mit Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlungsstrategie ermöglichen. Er argumentiert, dass die stattdessen eingesetzten Medikamente die

nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen umfassen (als BSC bezeichnet). Ausgeschlossen waren jedoch in beiden Studien und in jeweils beiden Armen die Verwendung von hypertonen Natriumchlorid-Inhalationen. Gründe dafür können möglicherweise der Einfluss auf die Natrium-Chlorid-Messung oder Verträglichkeitsaspekte, wie das Auftreten einer Bronchokonstriktion mit einer wiederum möglichen Beeinflussung der Lungenfunktion, sein. Eine mögliche Verzerrung kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Insgesamt kann das Therapieregime als hinreichend umfangreich und an die Bedürfnisse des Patienten anpassbar angesehen werden, um als BSC zu gelten. Dabei ist sicherzustellen, dass in beiden Armen der Studien der gleiche Standard gewährleistet ist. In beiden Studien, insbesondere in Studie 102, unterschied sich die Einnahme der Begleitmedikation sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Studienarmen. Dabei erhielten mehr Patienten in der Placebo-Gruppe eine Vorthherapie, vorrangig zur pulmonalen Funktion. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt durch dieses Ungleichgewicht möglicherweise verzerrt ist.

Die Studiendauer der Studien von 24 Wochen bzw. 48 Wochen entspricht den Empfehlungen der EMA (EMA, 2009). Für Endpunkte wie beispielsweise die verlangsamte Progression der Einschränkung der Lungenfunktion und die damit einhergehende klinisch relevante Verbesserung (z. B. Reduktion der Exazerbationsrate) ist darauf hinzuweisen, dass Studien mit einer Dauer von 12 Monaten oder länger nötig sind. Der EPAR (European Public Assessment Report) merkt hierzu an, dass Langzeitdaten, die in einer lebenslangen Erkrankung wie der CF von besonderer Bedeutung sind, über den Zeitraum von 48 Wochen nicht vorliegen. Aufgrund dessen fordert die EMA eine 5-Jahres-Observationsstudie.

Insgesamt lag die Abbruchquote bei Studie 102 bei ca. 10%, in den jeweiligen Armen zwischen 7% und 8%, mit einer geringeren Abbruchquote unter Ivacaftor. In Studie 103 zeigte sich eine allgemeine Abbruchquote von ca. 6%, hierbei brachen nur Patienten unter Placebo die Studie ab (11,5% Placebo vs. 0% Ivacaftor). Anzumerken ist hierbei, dass das Auftreten unerwünschter Ereignisse nicht ausschließlich die häufigste Begründung für einen Studienabbruch war. Weitere Gründe waren: Schwangerschaft, Behandlung mit untersagter Medikation, Rückzug des Einverständnisses, Entscheidung des Prüfarztes, Nichteinhaltung der Studienbedingungen, Lost to Follow-up, Studienbeendigung durch den Sponsor, Tod und andere Ursachen.

Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels einer konservativen ITT-Analyse bewertet. Dies betraf alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ivacaftor oder Placebo) erhalten hatten. Es ist lediglich anzumerken, dass aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder ein gemischtes lineares Modell) unklar bleibt, zu welchem Anteil an Patienten Messdaten vorlagen.

Es wurden keine Imputationen für Studienabbrecher gemacht. Allgemein besteht bei einer Abbruchquote von 10% und fehlender adäquater Ersetzungsstrategie die Möglichkeit, dass der Effekt verzerrt sein könnte. Mittels Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Ersetzungstechniken (z. B. LOCF-based analysis, worst-case based analysis, dropout reason-based imputation analysis etc.) wurde jedoch die Robustheit der Ergebnisse getestet bzw. deren Einfluss auf die Wirksamkeitsanalyse abgeschätzt. Im Vergleich zur primären

Analyse zeigten diese Analysen vergleichbare Ergebnisse, so dass eine mögliche Verzerrung des Effektes unwahrscheinlich ist.

3.2. Endpunkte und Effekte

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt FEV1% wird vom Hersteller als Morbiditätsparameter für das Ausmaß der mit CF assoziierten Lungenerkrankung und als Surrogatparameter für die Mortalität gesehen. Bei FEV1% als Surrogatendpunkt für die Mortalität handelt es sich um einen abschließend noch nicht hinreichend validierten Surrogatparameter. Zur Aussagekraft der Validität hinsichtlich des Gesamtüberlebens sind aus den Studienunterlagen zwar Hinweise auf eine bestehende Korrelation gegeben, jedoch wird ein kausaler Zusammenhang, d.h. dass eine Verbesserung des Surrogates gleichzeitig auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, nicht ausreichend gezeigt. Auch durch das zusätzlich erstellte Überlebensmodell des Herstellers wird lediglich eine Korrelation nahegelegt, während ein kausaler Zusammenhang aufgrund fehlender prospektiver Langzeitstudien nicht adäquat gezeigt werden konnte.

Hingegen kann der FEV1% als wichtiger Wirksamkeitsendpunkt in Studien für das Ausmaß der mit CF assoziierten Lungenerkrankung gesehen werden. Nach den Empfehlungen der EMA wird der FEV1% für die Bewertung der Lungenfunktion als primärer Endpunkt angeregt und als stärkster klinischer Prädiktor für die Mortalität gesehen (EMA, 2009). Der FEV1% gilt dabei allgemein als leicht zu messen, die Erhebung sollte jedoch standardisiert erfolgen, um eine Variabilität zu vermeiden. Trotz hohem Stellenwert des FEV1% als Endpunkt in Wirksamkeitsstudien, werden weitere sekundäre Endpunkte in der Leitlinie der EMA empfohlen. Dies betrifft zum einen zusätzliche Endpunkte für die Untersuchung der Lungenfunktion wie u.a. FVC oder FEF25/75, zum anderen die Erhebung klinisch relevanterer Endpunkte wie Exazerbationen oder Gewichtsveränderungen.

Insgesamt wurden die Messungen des FEV1% vom Hersteller valide und adäquat durchgeführt. Dabei wurde sich an den Vorgaben der ATS orientiert. Eine Normalisierung bezüglich des Alters, Geschlechts und der Körpergröße wurde nach den Knudson-Standards vorgenommen. Des Weiteren basieren die Analysen auf einer konservativen ITT-Analyse. Die spirometrischen Messwerte des FEV1% weisen daher ein niedriges Verzerrungspotential auf.

In den beiden Studien zeigten sich bezüglich des primären Endpunktes sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 statistisch signifikante Verbesserungen – mit jeweils ähnlicher Effektgröße – unter Ivacaftor. Ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ivacaftor war ab dem 15. Tag zu verzeichnen und blieb im Studienverlauf bis zu Woche 48 bestehen. Aus den Studienunterlagen sind korrespondierende Ausgangswerte angegeben, welche in den jeweiligen Studien zwischen den Armen vergleichbar waren. Es ist darauf hinzuweisen, dass durch die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien Patienten mit einer milden oder moderaten, nicht aber mit einer schweren Lungenerkrankung eingeschlossen wurden (FEV1% 40-105% zu Beginn). Dementsprechend ist der Effekt von Ivacaftor auf diese

Population beschränkt. Welchen Effekt Ivacaftor auf Patienten hat, die unter einer fortgeschrittenen bzw. schweren Lungenerkrankung leiden (z. B. FEV1<40%) bleibt unklar. des Weiteren sind aufgrund der geringen Fallzahl in Studie 103 die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Sekundäre Endpunkte

Morbidität

Körpergewicht

Das Körpergewicht wurde in beiden Studien erhoben. Der Hersteller spricht diesem Endpunkt eine Doppelfunktion zu. Zum einen dient er als Maßstab für den Entwicklungs- und Ernährungszustand der Patienten, zum anderen wird er als Surrogatparameter für die Mortalität gesehen. Eine Quantifizierung fand anhand der Angabe des Körpergewichts in Form von Absolutgewichten in Kg und in Form des BMI statt.

Unter Zuhilfenahme der Wachstumstabellen des CDC wurden die Angaben nach Alter und Geschlecht adjustiert und entsprechende z-Werte angegeben.

Das Körpergewicht als Morbiditätsparameter, insbesondere bei Kindern, wird als klinisch relevanter Endpunkt bei Patienten mit CF eingestuft und sollte in Wirksamkeitsstudien erhoben werden. Dies regt auch die EMA an: *“In adults, weight changes, lean body mass changes...”, “In children, target height and normal weight (as assessed by standard deviation scores and Z-scores)...”* (vgl. EMA, 2009). Dabei sollte eine umfängliche Betrachtung erfolgen, wie eine gleichzeitige Zunahme des BMI. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert und standardisiert wurden (z-Werte), sind absoluten Angaben (z. B. Gewicht in Kg) vorzuziehen. Die EMA empfiehlt, neben regelmäßigen Erhebungszeitpunkten, einen Beurteilungszeitpunkt des Körpergewichtes nach 6 Monaten. Der Hersteller hat in seinen Studien die oben genannten Angaben (Gewicht absolut, BMI absolut und entsprechende z-Werte) in regelmäßigen Abständen erhoben und nach 6 bzw. 12 Monaten ausgewertet. Die vorliegenden Daten können als adäquat erhoben und ausreichend dargestellt angesehen werden, um eine Aussage hinsichtlich des Endpunktes treffen zu können. In beiden Studien zeigten sich statistisch signifikante Gewichtszunahmen, sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48.

Es ist darauf hinzuweisen, dass Parameter wie Körpergröße, Körperbau oder Ernährungsstatus ebenfalls von Bedeutung sein können, insbesondere bei Kindern. Durch solche Parameter kann ein umfassenderes Bild des Entwicklungsstatus gewährleistet werden. Eine Zunahme des Körpergewichtes kann sich beispielsweise auch durch eine Steigerung der fettfreien Masse ergeben. Zu diesen Parametern wurden in den Studien keine a priori definierten Endpunkte geplant.

In Bezug auf die Wertigkeit des sekundären Endpunkts Körpergewicht als validen Surrogatendpunkt hinsichtlich der Mortalität, handelt es sich um einen abschließend noch nicht hinreichend validierten Surrogatparameter. Aus den Studienunterlagen sind Hinweise auf eine bestehende Korrelation gegeben, jedoch wird ein kausaler Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtüberleben nicht ausreichend gezeigt. Das zur Argumentation dargestellte

Überlebensmodell des Herstellers dient lediglich als Unterstützung für eine Ableitung einer Korrelation zwischen dem Körpergewicht und des Überlebens, ein endgültig belegter kausaler Zusammenhang bleibt jedoch weiterhin aus. Notwendig sind auch hier prospektive Langzeitstudien, die diese Fragestellung adäquat untersuchen.

Pulmonale Exazerbationen

Als weiterer Endpunkt wurden pulmonale Exazerbationen erfasst. Informationen zur Patientenrelevanz sind den Unterlagen des Herstellers zu entnehmen. Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v. Antibiotikagabe führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar. Die EMA empfiehlt pulmonale Exazerbationen als sekundären Endpunkt in Wirksamkeitsstudien. Dies wird dadurch begründet, dass es sich um einen klinisch relevanten Endpunkt handelt (vgl. EMA, 2009).

Zurzeit gibt es keine einheitliche Definition von pulmonalen Exazerbationen (Rosenfeld, 2001). In Studie 102 wurde folgende Operationalisierung gewählt: *„eine pulmonale Exazerbation lag vor, wenn ein Patient aufgrund von mind. 4 der 12 folgenden Symptome oder Beschwerden mit parenteralen Antibiotika behandelt werden musste: Veränderung des Sputums, neu aufgetretene oder verschlimmerte Hämoptyse, verschlimmelter 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 radiographische Veränderungen“*. Die Definition wurde um die Gabe von Antibiotika in jeglicher Darreichungsform erweitert. Eine Quantifizierung fand anhand des ereignisfreien Intervalls bis zur ersten Exazerbation in Studientagen und der Angabe von Gesamttagen statt. Die Erhebung und gewählte Operationalisierung pulmonaler Exazerbationen durch den Hersteller wird als akzeptabel erachtet, so dass hier von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden kann.

Eine Auswertung pulmonaler Exazerbationen wurde lediglich in Studie 102 durchgeführt. In Studie 103 traten zu wenig Ereignisse auf, um einen adäquaten Gruppenvergleich durchführen zu können. Die Aussagekraft bezüglich eines Effektes auf diesen Endpunkt ist daher eingeschränkt auf eine Population von Patienten ab 12 Jahren. Es ist anzumerken, dass lt. Studienbericht die Erhebung pulmonaler Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder zu einer i.v. Antibiotikagabe geführt haben, als tertiäre Endpunkte definiert wurden. Statistisch signifikante Vorteile in Studie 102 hinsichtlich der pulmonalen Exazerbationen zeigten sich in folgenden Erhebungen: Anzahl und ereignisfreies Intervall pulmonaler Exazerbationen allgemein sowie dem ereignisfreien Intervall pulmonaler Exazerbationen, die zu einer i.v. Antibiotikatherapie führten nach 24 und 48 Wochen; dem ereignisfreien Intervall pulmonaler Exazerbationen, die zu einer Krankenhauseinweisung führten nach 48 Wochen; der Dauer der Exazerbationen nach 48 Wochen inklusive denjenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung und/oder i.v. Antibiotikagabe führten.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in beiden Studien anhand des CFQ-R Fragebogens erhoben. Es handelt sich dabei um ein krankheitsspezifisches Messinstrument. Zu Erhebung wurden zwei Versionen gewählt (Kinder und Erwachsene/Betreuer).

Dieses Instrument kann für beide Fassungen als valide betrachtet werden. Es existieren sowohl deutsche als auch internationale Validierungsstudien die zeigen, dass der CFQ-R Fragebogen als Instrument für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit CF geeignet ist. Eine a priori geplante Erhebung des CFQ-R war in den Studien nur für eine Domäne geplant. Als bedeutsam wurde durch den Hersteller die Domäne „Atmungssystem“ erachtet und als a priori sekundärer Endpunkt definiert. Als Begründung wird angegeben, dass die subjektive Wahrnehmung des Ausmaßes der Lungenerkrankung die größte Relevanz für Patienten mit CF hat. Aufgrund der Tatsache, dass bei der Auswertung des CFQ-R Fragebogens keine Errechnung der Gesamtpunktzahl vorgesehen ist, sondern für die Domänen eine voneinander getrennte Veränderung der Lebensqualität postuliert wird, führt die Verwendung einer einzelnen Domäne nicht zu einem hohen Verzerrungspotential; es ergibt sich jedoch das Problem des multiplen Testens. Ausgehend von einer Ausgangspunktzahl von jeweils ca. 81 Punkten in Studie 103, wurde lediglich von einer statistisch signifikanten Verbesserung bei einer Befragung der Eltern/Betreuer zum Zeitpunkt von 24 Wochen berichtet (4,88 vs. -1,05 Punkte; Behandlungsunterschied: 5,93 Punkte). Die anderen adjustierten mittleren Unterschiede der Punktzahl des CFQ-R zu Woche 24 und 48 für Kinder und zu Woche 48 bei einer Befragung der Eltern/Betreuer wiesen zwar höhere Unterschiede der Punktzahlen in der Ivacaftor-Gruppe aus, jedoch waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant. Eine mögliche Ursache hierfür kann die geringe Patientenzahl in der Studie sein, die zu einer geringeren Power führt und somit die Studienergebnisse für einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der sekundären Endpunkte bzw. der Endpunkte, bei denen ein geringer Unterschied zu erwarten ist (z. B. Lebensqualität), limitiert. Es fällt auf, dass eine leichte Abnahme der Verbesserung im Laufe von Studie 103 (von Woche 24 zu Woche 48) zu verzeichnen ist.

Im Gegensatz dazu zeigten sich in Studie 102, sowohl bei der gepoolten Analyse der Kinder und Teenager/Erwachsene als auch bei der separaten Analyse der Teenager/Erwachsenen, zu beiden Beurteilungszeitpunkten statistisch signifikante Verbesserungen unter Ivacaftor, welche im Laufe der Studie leicht zunahmen. Dabei lag der Behandlungsunterschied zwischen 7,06 und 8,6 Punkten. Es lagen keine Angaben bezüglich der Ausgangswerte dieser Patienten vor, was eine Einschätzung des Effektausmaßes erschwerte.

Der Hersteller betrachtet eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Untergruppe „Atmungssystem“ im CFQ-R als minimal klinisch relevant. Diese Aussage stützt sich auf die Arbeit von Quittner et al. (2009). In dieser Publikation wird die MCID anhand von zwei offenen Studien bei Patienten mit CF und chronischer *Pseudomonas aeruginosa* Atemwegsinfektion bestimmt. Gewählt werden außerdem unterschiedliche Methoden der Ermittlung der MCID (ereignisbasiert und verteilungsbasiert). Die Anzahl von 4 Punkten stellt in dieser Arbeit, basierend auf der ereignisbasierten Methode, den MCID kombiniert für Kinder und Teenager/Erwachsene dar, welcher lediglich in einer der beiden Studien gezeigt wurde. Einen MCID für Kinder als auch Erwachsene kombiniert darzustellen, ist aus

methodischer Sicht kritisch zu sehen. MCIDs sind kontextsensitiv und nicht von vorneherein zwischen verschiedenen Patientenpopulationen oder auch Krankheitsbildern übertragbar (Revicki et al. 2008). Sie können u.a. abhängig von der Erkrankung, dem Schweregrad oder anderen Faktoren wie Alter, Nationalität etc. variieren (Crosby et al. 2003). Zudem handelt es sich um einen Durchschnittswert, so dass eine Aussage, inwiefern die Verbesserung für den einzelnen Patienten klinisch relevant wäre, offen bleibt. Als möglicher Lösungsansatz könnte eine Responderanalyse dienen (Fragestellung: Wie hoch ist der Anteil an Patienten, die einen MCID von mind. 4 Punkten erreicht haben?). Responderanalysen wurden vom Hersteller nicht durchgeführt. Aus der Arbeit von Quittner et al. lässt sich, basierend auf der ereignisbasierten Methode, je nach Studie eine Spannbreite einer MCID bei Kindern von 9,5 bis 16,7 bzw. bei Teenager/Erwachsenen von 4,6 bis 8,2 Punkten ableiten. Wählt man die verteilungsbasierte Methode (SD 0,5), zeigt sich je nach Studie eine Spannbreite von 8,6 bis 8,8 Punkten bei Kindern bzw. von 5,9 bis 10,0 Punkten bei Teenagern/Erwachsenen.

Da die zugrunde gelegte Population in dieser Arbeit nicht vollständig die Zielpopulation dieser Bewertung trifft, ist die Übertragbarkeit der geschlussfolgerten MCID fraglich. Des Weiteren erfasst die alleinige Verwendung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R die Lebensqualität nicht vollständig.

In Studie 102 wurde die Lebensqualität zusätzlich anhand des EQ-5D erhoben (a priori definierter sekundärer Endpunkt). Sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 48 zeigten sich statistisch signifikante Verbesserungen unter Ivacaftor. Dies war für Studie 103 nicht der Fall. Eine Aussage hinsichtlich dieses Endpunktes für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren ist daher nicht uneingeschränkt möglich.

Der EQ-5D gilt als weit verbreiteter und valider Fragebogen zur Lebensqualität. Es handelt sich jedoch um ein generisches Instrument. Die Erhebung der allgemeinen Lebensqualität, zusätzlich zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität durch den CFQ-R Fragebogen, ist begrüßenswert, um so ein vollständigeres Bild des Effektes auf die Lebensqualität zu erhalten. Es ist jedoch zu klären, inwiefern die Erhebung des EQ-5D bei dieser Indikation geeignet ist.

Subgruppenanalysen

Der Hersteller stellt für beide Studien für den primären und folgende sekundäre Endpunkte a priori geplante Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, FEV1% und demographische Region dar: 1.) Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Woche 24); 2.) Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zum Ausgangswert (Woche 24); 3.) Ereignisfreies Intervall ohne pulmonale Exazerbation (bis Woche 48) und 4.) Veränderung des Körpergewichts (bis Woche 48). Es werden keine Ergebnisse eines Interaktionstests angegeben. Eine weitere Limitation ist die geringe Fallzahl in den Subgruppen, vor allem in Studie 103, was die Durchführung eines statistischen Tests für einige Endpunkte und Subgruppen nicht sinnvoll und nicht möglich machte. Eine präzise Schätzung des Effektes in den Subgruppen ist abschließend nicht möglich, die Aussagekraft ist allgemein als fraglich anzusehen. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse in den Subgruppen in den meisten Fällen einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Therapie mit Ivacaftor, unab-

hängig von Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung und der geographischen Region. Der Stellenwert dieser Subgruppenanalysen ist, aufgrund der genannten methodischer Limitationen, wenig ausschlaggebend für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Nebenwirkungen

Es liegen deskriptive Angaben von Frequenz und Patientenanteilen vor, ein statistischer Gruppenvergleich wurde nicht durchgeführt.

Zur Evaluation der Nebenwirkungen wurde die Safety-Population verwendet. Diese beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Demnach wurde eine konservative Methode gewählt. Alle unerwünschten Ereignisse wurden unter Verwendung der SOC und dem PT entsprechend dem MedDRA, Version 12.0, dargestellt. Ereignisse, die mehr als einmal vorkamen, wurden nur einmal gezählt. Hinsichtlich der Schwere eines Ereignisses wurde der höchste Schweregrad gewählt. Unter Berücksichtigung der gewählten Methoden und Definitionen kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden.

Bei Betrachtung der Ergebnisse ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der geringen Fallzahl, insbesondere in Studie 103, das Auftreten eines Ereignisses teilweise schon eine Veränderung von 3,8% zur Konsequenz hatte.

Es traten keine Todesfälle während des Verlaufes beider Studien auf.

Alle bzw. fast alle Patienten in beiden Studienarmen erfuhren unerwünschte Ereignisse (96,2%-100%).

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung, traten in beiden Studien verglichen mit Placebo seltener schwere unerwünschte Ereignisse unter Ivacaftor auf [42,3% vs. 24,1% (Studie 102) / 23,1% vs. 19,2% (Studie 103)]. Eine Assoziation mit der Studienmedikation war dabei in Studie 102 vermehrt unter Ivacaftor zu verzeichnen.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem permanenten Abbruch der Studienmedikation führten, kamen häufiger, wenn auch allgemein selten in den Kontrollarmen vor [5,1% vs. 1,2% (Studie 102 / 3,8% vs. 0%)].

Die häufigsten spezifischen Nebenwirkungen waren respiratorischer Natur. Die damit verbundenen zwei häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse waren die mit einer CF assoziierten Lungenerkrankung und Hämoptysen. Hierbei ist anzumerken, dass diese respiratorischen Nebenwirkungen auch als Wirksamkeitsparameter angesehen werden können. Einige davon entsprechen den sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen und stellen somit gleichzeitig Kriterien zur Operationalisierung der pulmonalen Exazerbationen dar. Desweiteren sind die unter Ivacaftor insgesamt häufiger auftretenden Infektionen im oberen Atemtrakt zu nennen (Inzidenz mind. >5% häufiger unter Ivacaftor). Es wurden unter Ivacaftor häufiger Bakterien im Sputum isoliert. Anzumerken ist, dass Patienten mit Bakterien, die zu einem Abfall der Lungenfunktion führen (z. B. Burkholderia-Infektionen), von den Studien 102 und 103 ausgeschlossen wurden. Im EPAR wird hierzu angemerkt, dass eine Langzeitstudie, insbesondere zu den mikrobiologischen und klinischen Auswirkungen (Exazerbationen) von Ivacaftor, erforderlich ist (EMA 2012).

Referenzen

al-Jader LN, Meredith AL, Ryley HC, Cheadle JP, Maguire S, Owen G, Goodchild MC, Harper PS. Severity of chest disease in cystic fibrosis patients in relation to their genotypes. *J Med Genet* 1992; 29 (12): 883-7.

American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (3): 1107-36.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.

Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128 (4): 2336-46.

Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37 (1): 53-72.

Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G, Lucidi V, Montemitto E, Raia V, Magazzu G, Vieni G, Quattrucci S, Ferrazza A, Gagliardini R, Cirilli N, Salvatore D, Colombo C. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11 (1): 24-9.

Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, Bradbury I, Elborn JS. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (6): 525-32.

Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003;56:395-407

Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (5): 1229-56.

Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1997; 41 (2): 161-5.

Dorlochter L, Roksund O, Helgheim V, Rosendahl K, Fluge G. Resting energy expenditure and lung disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002; 1 (3): 131-6.

Elkins MR, Bye PT. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12 (6): 445-52.

Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PT. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354 (3): 229-40.

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.

European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.

European Medicines Agency. CHMP assessment report. Kalydeco. Procedure No. EMEA/H/C/002494. 2012.

Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth A. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? Chest 2012.

Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994; 331 (10): 637-42.

Goss CH, Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc 2007; 4 (4): 378-86.

Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, Westaby D. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. Thorax 1997; 52 (4): 313-7.

Henry B, Aussage P, Grosskopf C, Goehrs JM. Development of the Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. Qual Life Res 2003; 12 (1): 63-76.

Heubi JE. Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis Patients. 2007. <http://www.touchbriefings.com/pdf/2901/heubi.pdf> ,Zugriff am 25.10.2012.

Higgins J, Green Se. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org/>, Zugriff am 24.10.2012.

Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B, Dodge JA, Corey M. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. J Cyst Fibros 2008; 7 (6): 537-42.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Vers. 4.0. Stand: 2011. [https://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4 0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf), Zugriff am 08.03.2012.

Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1992; 326 (18): 1187-91.

Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1995; 332 (13): 848-54.

Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, Johnson CA, Morgan WJ. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. J Pediatr 2003; 142 (6): 624-30.

Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151 (2): 134-9, 139.

Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR. Characterizing aggressiveness and predicting future progression of CF lung disease. *J Cyst Fibros* 2009; 8 Suppl 1 S15-S19.

Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr* 2007; 151 (3): 249-54.

Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (4): 345-52.

Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: DIMDI, 2009.

Mayer-Hamblett N, Kronmal RA. Improving the estimation of change from baseline in a continuous outcome measure in the clinical trial setting. *Contemp Clin Trials* 2005; 26 (1): 2-16.

Mayer-Hamblett N, Ramsey BW, Kronmal RA. Advancing outcome measures for the new era of drug development in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4 (4): 370-7.

McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (9): 921-8.

Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 2003; 28 (8): 535-45.

Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, Colin AA. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38 (4): 314-20.

Müller FM. Schwerpunkt - die kranke Lunge. *ÄP Pädiatrie* 2003; 5: 34-8.

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.

Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139 (6): 813-20.

Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128 (4): 2347-54.

Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9 (3): 220-32.

Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kiriara 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.

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev K, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340 (1): 23-30.

Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griesse M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365 (18): 1663-72.

Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, Cooper PJ. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest* 2009; 135 (5): 1223-32.

Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2008;61:102-109.

Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, Ramsey B. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139 (3): 359-65.

Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW, III. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290 (13): 1749-56.

Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med* 2002; 21 (9): 1271-87.

Schmidt A, Wenninger K, Niemann N, Wahn U, Staab D. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 97.

Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, Hodson ME, Anker SD, Henein MY. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56 (10): 746-50.

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.

Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Doring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1 (2): 51-75.

Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108 (5): 832-9.

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.

Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17 (6): 442-7.

Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. *Eur Respir J* 2008; 31 (1): 29-35.

Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, Orenstein DM. 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. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (8): 1932-8.

The EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16 (3): 199-208.

Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, Canny GJ, Hahn E. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111 (4): 496-500.

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.

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.

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.

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.

Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]

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). *Pneumologie* 2007; 61 (5): e1-40.

Wenninger K, Aussage P, Wahn U, Staab D. The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Qual Life Res* 2003; 12 (1): 77-85.

Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, Malka N, Cohen L, Armoni S, Yatzkan-Israelit Y, Bergwerk A, Aviram M, Bentur L, Mussaffi H, Bjarnasson I, Wilschanski M. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51 (3): 304-8.

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.

Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45 (6): 569-77.

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. *J Pediatr* 2000; 137 (3): 374-80.

Anhang

Datenextraktionsbogen der pivotalen Studien 102 und 103

AG 35a

**Indikation: Mukoviszidose (zystische
Fibrose)**

**Datenextraktion und Bewertung der Studie
VX08-770-102**

Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	Protocol VX08-770-102 EudraCT Number: 2008-007416-15 <u>Studientitel:</u> 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
2	Studientyp	<i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</i> ☒ Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ☐ Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ☐ Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen) ☐ Fall-Kontroll-Studie ☐ Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) ☐ Fallserie ☐ Fallbericht / Kasuistik (case report) ☐ Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): Details zum Studiendesign: Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte, multizentrische, Parallelgruppen-Phase III Studie, in der orales VX-770 (Ivacaftor) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) und einer G551D-CFTR-Mutation auf mind. 1 Allel, untersucht wurde.
3	Einordnung in die Evidenz-kategorie gemäß Verfahrens-ordnung	<i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen):</i> ☒ Ib: Randomisierte klinische Studien ☐ IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien ☐ III: Retrospektiv vergleichende Studien ☐ IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien ☐ V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.

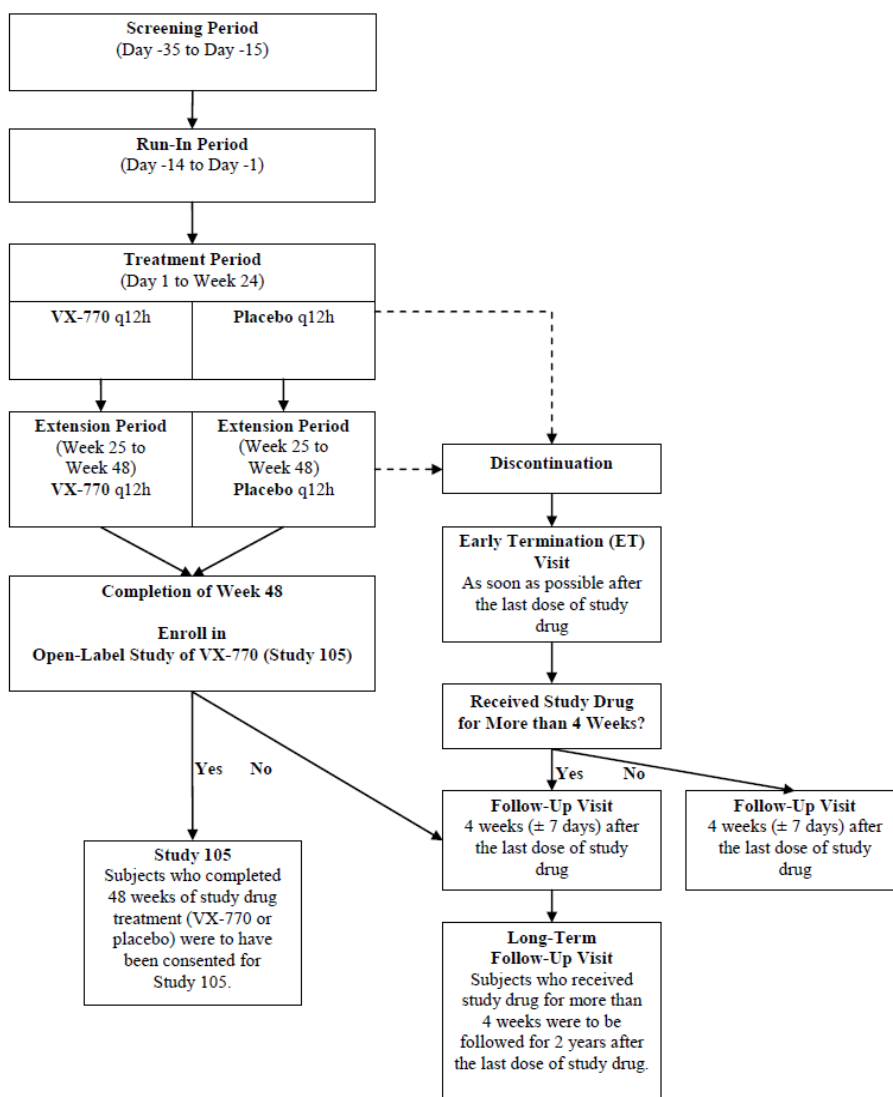
4	Kontext der Studie / Interessenkonflikte	Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated; 130 Waverly Street; Cambridge, Massachusetts 02139-4242
5	Indikation	Mukoviszidose (zystische Fibrose)
6	Zielsetzung	<u>Primäre Zielsetzung:</u> Evaluation der Wirksamkeit von VX-770 nach 24 Wochen bei Patienten mit einer CF und einer G551D-CFTR Mutation auf mind. einem Allel. <u>Sekundäre Zielsetzung:</u> • Evaluation der Sicherheit von VX-770 nach 24 und 48 Wochen bei Patienten mit einer CF und einer G551D-CFTR Mutation auf mind. einem Allel. • Evaluation der Wirksamkeit von VX-770 nach 48 Wochen bei Patienten mit einer CF und einer G551D-CFTR Mutation auf mind. einem Allel. <u>Tertiäre Zielsetzung:</u> Untersuchung der Pharmakokinese von VX-770 und den Metaboliten M1 und M6, wenn möglich, bei Patienten mit einer CF und einer G551D-CFTR Mutation auf mind. einem Allel, die eine orale Mehrfach-Dosierung von VX-770 erhalten haben.
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien 1. Male or female with confirmed diagnosis of CF,¹³ defined as: • a sweat chloride value ≤ 60 mmol/L by quantitative pilocarpine iontophoresis OR 2 CF-causing mutations (all as documented in the subject's medical record) - AND • chronic sinopulmonary disease OR gastrointestinal/nutritional abnormalities. 2. Must have had the <i>G551D-CFTR</i> mutation in at least 1 allele (any known or unknown mutations allowed in second allele). 3. FEV1 40% to 90% (inclusive) of predicted normal for age, gender, and height (Knudson standards¹⁴, see Section 9.5.3.1 for details) at Screening. 4. 12 years of age or older on the date of signed ICF, and where appropriate, date of assent 5. Females of child-bearing potential must have had a negative serum pregnancy test at Screening 6. Hematology, serum chemistry, coagulation, and urinalysis results, at Screening, with no clinically significant abnormalities that would have interfered with the study assessments, as judged by the investigator 7. Were able to understand and comply with protocol requirements, restrictions, and instructions and likely to complete the study as planned, as judged by the investigator

	8. Subjects of child-bearing potential and who were sexually active must have met the contraception requirements outlined in Section 9.5.4.6.2. 9. Signed ICF, and where appropriate, signed Assent Form Ausschlusskriterien: 1. History of any illness or condition that, in the opinion of the investigator could confound the results of the study or pose an additional risk in administering study drug to the subject. 2. An acute upper or lower respiratory infection, pulmonary exacerbation, or changes in therapy (including antibiotics) for pulmonary disease within 4 weeks before Day 1 (first dose of study drug). 3. Pregnant, planning a pregnancy, breast-feeding, or not willing to follow contraception requirements outlined in Section 9.5.4.6.2. 4. Hemoglobin < 10 g/dL at Screening 5. Abnormal liver function, at Screening, defined as $\geq 3 \times$ upper limit of normal (ULN), of any 3 or more of the following: serum aspartate transaminase (AST), serum alanine transaminase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), serum alkaline phosphatase, total bilirubin 6. Abnormal renal function at Screening, defined as creatinine clearance < 89 mL/min/1.73 m² using the Counahan-Barratt equation¹⁵ (for subjects 12 to 17 years of age) or < 50 mL/min using the Cockcroft-Gault equation¹⁶ (for subjects 18 years of age or older) 7. History of prolonged QT/QTc interval with Fridericia's correction (QTcF) > 450 msec or QTcF > 450 msec at screening 8. History of solid organ or hematological transplantation 9. History of alcohol, medication or illicit drug abuse within one year prior to Day 1 (first dose of study drug) 10. Colonization with organisms associated with a more rapid decline in pulmonary status (e.g., <i>B. cenocepacia</i>, <i>B. dolosa</i>, and <i>M. abscessus</i>) at Screening 11. Ongoing participation in another therapeutic clinical study or prior participation in an investigational drug study within 30 days prior to Screening. A washout period of ≥ 5 terminal half-lives of the previous investigational study drug, or 30 days, whichever was longer, must have elapsed prior to Screening. Subjects who had previously participated in VX-770 studies were eligible, providing criteria for study entry were met. Subjects who discontinued from this study after randomization were not eligible to re-enroll. 12. Any "non-CF-related" illness within 2 weeks prior to Day 1 (first dose of study drug). "Illness" is defined as an acute (serious or non-serious) condition (e.g., gastroenteritis).
--	---

		13. Use of inhaled hypertonic saline treatment. (Subjects who had stopped inhaled hypertonic saline treatment were eligible to participate, but they must have undergone a wash-out period of 4 weeks prior to Day 1 [first dose of study drug]) 14. Concomitant use of any inhibitors or inducers of CYP3A4, including consumption of herbal medications (e.g., St. John's Wort) and grapefruit/grapefruit juice. Subjects must have stopped consuming these items from 14 days prior to Day 1 (first dose of study drug) and refrained from consuming these items until the Week 48 or if applicable, the Early Termination Visit.
8	Prüfintervention	VX-770 (Ivacaftor) 150 mg alle 12 Stunden, oral über einen Zeitraum von 48 Wochen (24 Wochen in der Behandlungsperiode und 24 Wochen in der Verlängerungsphase). Dabei wurde den Patienten empfohlen, die Tablette 30 Minuten nach Einnahme einer fettreichen Mahlzeit/Snack und dabei möglichst zum selben Zeitpunkt einzunehmen. Kommentar: <i>Begleitmedikation:</i> Im Rahmen der Studie, bestand die Möglichkeit zeitgleich zu der Therapie mit Ivacaftor, bestehende Medikationen mit Ziel der Symptomkontrolle, weiterzuführen. Die Vorgaben für bestehende Behandlungsregimen waren wie folgt: • <i>'Subjects who were on inhaled cycling antibiotics should have taken their antibiotic in 28-day-on/28-day-off cycles.'</i> • <i>'Subjects who used inhaled antibiotics without cycling should have continued their regimen as usual.'</i> • <i>'Subjects who alternated 2 different antibiotics monthly should have continued alternating their antibiotics as usual.'</i> <i>'Use of short-acting and long-acting bronchodilators was to have been collected and documented in the source documents for each subject. Subjects who were taking a bronchodilator must have had their spirometry assessments performed according to the guidelines.'</i> <i>Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation:</i> Eine Modifikation bezüglich der Dosierung der Studienmedikation war nicht erlaubt. Falls eine Änderung der Dosierung erfolgen musste - aufgrund einer Nebenwirkung oder Einnahme einer unerlaubten Medikation - wurde in Diskussion mit dem medizinischen Beobachter ggf. eine Beendigung der Studie in Betracht gezogen. <i>Unerlaubte Medikationen:</i> Patienten mussten die Einnahme von allen CYP3A4 Inhibitoren und Induktoren, inklusive pflanzliche Arzneimittel, und Grapefruitprodukten mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation beenden. Patienten durften diese Mittel nicht bis zur Woche 48 oder, wenn möglich, bis zum 'Early Termination Visit' anwenden. Die Anwendung der Inhalation

		hyperosmolarer Kochsalzlösung war nicht erlaubt.
9	Vergleichs-intervention(en)	Placebo 150mg alle 12 Stunden (oral) über einen Zeitraum von 48 Wochen (24 Wochen in der Behandlungsperiode und 24 Wochen in der Verlängerungsphase).
10	Prüfzentren	65 Zentren in: Nord-Amerika, Europa, Australien
11	Randomisierung	Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1. Stratifizierungen wurden für das Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahren) und dem FEV1 (< 70% vs. ≥ 70%) zum Zeitpunkt des Screenings durchgeführt. Keine Stratifizierung nach dem Studienzentrum. Der Randomisierungscode wurde von Vertex generiert. Um die Integrität der Verblindung zu gewährleisten, wurden 2 Biostatistiker in dem Randomisierungsprozess eingeschlossen: ein mit der Studie assoziierter Studienbiostatistiker, welcher verblindet gegenüber dem Behandlungscode war, und ein unverblindeter Biostatistiker, ohne Assoziation zur Studie. Der mit der Studie assoziierte Biostatistiker erstellte die Randomisierungsspezifikation und Dummy-Randomisierungscode. Dieser wurde durch den nicht verblindeten Biostatistiker geprüft. Nach der Überprüfung, erzeugte der unverblindete Biostatistiker die finale Randomisierungsliste, die an das Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS) weitergeleitet wurde.
12	Conceal-ment („Maskierung“ der Randomisierung)	Vgl. Feld 11: Maskierung der Randomisierung erfolgte mit Hilfe des IVRS/IWRS System.
13	Verblindung der Behandlung	Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)? ☐ Nein, offene Behandlung ☐ Patienten verblindet ☐ Behandler verblindet ☒ Patienten und Behandler verblindet ☐ Auswerter verblindet ☐ Verblindung unklar Kommentar: Alle Beteiligten waren verblindet, bis auf: - Any site personnel for whom this information was important to ensure the safety of the subject, in the event of a life-threatening medical emergency - Any site personnel for whom this information was important to ensure the safety of the subject and their fetus in the event of a pregnancy - Vertex Global Patient Safety and Regulatory Affairs personnel to satisfy SAE processing regulations, - Unblinded statistician preparing the final (production) randomization list who was not part of the study team,

	• <i>IVRS/IWRS vendor,</i> • <i>Vertex Clinical Supply Chain,</i> • <i>DMC, and</i> • <i>Vendor preparing the unblinded analyses for the DMC.</i> <i>Sweat chloride laboratory personnel, and the monitor who was reviewing the sweat chloride results, were unblinded to the sweat chloride results but remained blinded to treatment assignment.</i> <i>Vertex Drug Metabolism and Pharmacokinetics laboratory personnel or designee were unblinded to the bioanalysis results but remained blinded to treatment assignment to enable the assay of PK samples. A clinical pharmacologist not involved in the conduct of the study reviewed the bioanalysis results on an ongoing basis, but remained blinded to the subject's identity (i.e., unique subject number and treatment assignment) in the clinical database.</i> <i>Subjects and their parent/caregiver should not have been informed of their study-related spirometry results during the Treatment and Extension Periods (through Week 48).</i>
--	--

**14 Beobachtungs-
dauer**
Figure 9-1 Schematic of Study Design


Die Studie beinhaltete eine:

- Screeningperiode: Tag-35 bis-15
- Run-in Periode: Tag-14 bis -1
- Behandlungsperiode: Tag 1 bis Woche 24
- Verlängerungsperiode mit Behandlung: Woche 25 bis Woche 48

Alle Patienten die die 48 Behandlungswochen mit VX-770 durchlaufen haben, hatten die Möglichkeit an einer offenen Erweiterungsphase (96 Wochen) teilzunehmen.

Patienten die nicht an der Extensionsstudie teilnahmen, wurden durchgingen eine Verlaufskontrolle (4 Wochen nach letzter Behandlung) und eine Langzeit-Verlaufskontrolle (2 Jahre nach letzter Behandlung).

Patienten die vorzeitig die Behandlung abbrachen, aufgefordert an der Verlaufskontrolle teilzunehmen.

Zusätzlich wurden Patienten die vorzeitig die Behandlung abbrachen, aber

		mind. 4 Wochen eine Behandlung bekommen hatten, bis zu 2 Jahren nach der letzten Einnahme nachbeobachtet (Langzeit-Verlaufskontrolle). Kommentar: Es wurden während des Studienverlaufs, vier Protokollveränderungen durchgeführt (vgl. S. 229 ff. des Studienberichtes)
15	Erhebung der primären Zielkriterien	primäres Zielkriterium • Absolute Veränderung der Lungenfunktion [FEV1 (%)] relativ zum Ausgangswert bis Woche 24. ◦ <u>Supportive Analysen zum primären Endpunkt:</u> Die primäre Analyse wurde für die 'per protocol set (PPS)' wiederholt, jedoch keine weiteren Sensitivitätsanalysen gemacht. • <u>Subgruppenanalysen des primären Endpunktes:</u> Identische Durchführung wie bei der primären Endpunktbewertung für die folgenden Subgruppen (keine Sensitivitätsanalysen): ▪ Alter zu Baseline (< 18 und ≥ 18 Jahre) ▪ FEV1% zu Beginn (< 70% und ≥ 70%) ▪ Geschlecht (weiblich und männlich) ▪ Geografische Region (Nord-Amerika, Europa, Australien) Alle Subgruppen Analysen basieren auf dem 'full ananalysis set (FAS)'. Kommentar: Es wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Robustheit des primären Endpunktes durchgeführt [Different variance-covariance matrices in MMRM; Nonparametric analysis; Analysis of covariance (ANCOVA)] Es wurden keine Imputationen gemacht für fehlende Daten. Allerdings wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um das Ausmaß des Effektes fehlender Daten zu beurteilen (LOCF-based analysis, Worst-case based analysis, Dropout reason-based imputation analysis, Modeling the pattern of missing data).
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	sekundäre Hauptzielkriterien <i>Hinweis: Die Ergebnisse der folgenden sekundären Zielkriterien finden sich im Datenextraktionsbogen in den Feldern 20 und 21.</i> • Respiratorische Symptome innerhalb der Wochen 24 und 48 anhand des revidierten CF –Fragebogen (CFQ-R) (Woche 24 war der Hauptendpunkt; Woche 48 wurde auch untersucht) • Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß zum Ausgangswert (nach 24 Wochen der Hauptendpunkt; aber auch nach Woche 48) • Ereignisfreies Intervall bis zur ersten pulmonalen Exazerbation zu Woche 24 und 48 (Woche 48 war hier der Hauptendpunkt; aber zu Woche 24 untersucht) • Absolute Gewichtsveränderung relativ zum Ausgangswert (Woche 24 und 48)

	• Absolute Veränderung des FEV1 (%) relativ zum Ausgangswert bis Woche 48. • Sicherheit: Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse • Veränderung der Lebensqualität relative zum Ausgangswert, anhand des EQ-5D (<i>Hinweis: Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.</i>) • Ereignisfreies Intervall bis zum ersten sinopulmonalen Anzeichen/Symptom (Woche 24 und 48) (<i>Hinweis: Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.</i>) • Ereignisfreies Intervall bis zum ersten sinopulmonalen Anzeichen/Symptom, die zu einer Krankenhauseinweisung führen (<i>Hinweis: Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.</i>) • Ereignisfreies Intervall bis zum ersten sinopulmonalen Anzeichen/Symptom, die zu einer i.v. Antibiotikagabe führen (<i>Hinweis: Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.</i>) ○ <u>Supportive Analysen zum primären Endpunkt:</u> Die primäre Analyse wurde für die 'per protocol set (PPS)' wiederholt, jedoch keine weiteren Sensitivitätsanalysen gemacht. ○ <u>Subgruppenanalysen der sekundären Zielkriterien:</u> Identische Durchführung wie bei der sekundären Endpunkterhebung für die folgenden Subgruppen (keine Sensitivitätsanalysen): ▪ Alter zum Ausgangswert (< 18 und ≥ 18 Jahre) ▪ FEV1 % zu Beginn (< 70% und ≥ 70%) ▪ Geschlecht (weiblich und männlich) ▪ Geografische Region (Nord-Amerika, Europa, Australien) <i>Hinweis: Die Ergebnisse der folgenden Zielkriterien werden im Datenextraktionsbogen in Feld 20 <u>nicht</u> dargestellt:</i> <u>tertiäre Zielkriterien, die nicht für eine Ergebnisdarstellung unter den sekundären Endpunkten gelistet sind (nur für FAS):</u> • Rückgang des FEV1 (L) (Woche 24 und 48) • Absolute Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert zu Woche 24 und 48 • Ambulante Krankenbesuche aufgrund von CF-assoziiierter Komplikationen zu Woche 24 und 48 ----- weitere Zielkriterien (zu Woche 24 und 48; keine Sensitivitätsanalysen): • FEV1: ○ Absolute change in FEV1 (L) from baseline ○ Relative change in FEV1 (%) from baseline ○ Relative change in percent predicted FEV1 from baseline • FVC: ○ Absolute change in FVC (L) from baseline ○ Relative change in FVC (%) from baseline ○ Absolute change in percent predicted FVC from baseline ○ Relative change in percent predicted FVC from baseline • FEF25-75%: ○ Absolute change in FEF25-75% (L/sec) from baseline ○ Relative change in FEF25-75% (%) from baseline ○ Absolute change in percent predicted FEF25-75% from baseline
--	---

		- o Relative change in percent predicted FEF25-75% from baseline • FEV1/FVC: - o Absolute change in FEV1/FVC from baseline - o Relative change in FEV1/FVC (%) from baseline - o Absolute change in percent predicted FEV1/FVC from baseline - o Relative change in percent predicted FEV1/FVC from baseline Kommentar: Alle Analysen basieren primär auf der FAS bzw. Safety-Population. Allgemein wurden zu dem primären und den sekundären Zielparametern Analysen auf Basis der PPS durchgeführt. Es wurden hinsichtlich der Robustheit der primären Analyse, Sensitivitätsanalysen zu den sekundären Hauptzielkriterien gemacht. <i>(Hinweis: Keine separate Darstellung der Ergebnisse)</i>
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt? ☒ ja¹ ☐ nein ☐ keine Angabe ¹ Enrollment was planned for a minimum of 80 subjects who have the G551D mutation in at least 1 allele. Table 9-3 presents the estimated study power for detecting different treatment effect sizes between VX-770 and placebo in the absolute change in percent predicted FEV1 from baseline through Week 24, assuming 80 randomized subjects (total). The treatment effect sizes and standard deviation were based on the results of Study 101 (VX06-770-101) and a review of the clinical CF literature, taking into consideration the likelihood of a larger variability in this study in approximately 80 sites compared with Study 101, which enrolled 39 subjects (total) at 15 sites. The rationale for sample size selection and treatment difference used in power estimation are provided in the SAP.
18	Statistische Auswertung	Angaben zur statistischen Auswertung: ☒ ITT-Analyse mit LOCF-Methode (last observation carried forward)¹ ☒ per-Protokoll-Analyse (zusätzlich, hier im Bogen <u>nicht</u> dargestellt) ☒ direkter Vergleich der Behandlungsgruppen ☒ Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben² ☒ präspezifizierte Subgruppenanalysen³ ☐ Interaktionstests ☒ vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben ¹ FAS= Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Zuteilung der Behandlung 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. ² Missing post-baseline values were not imputed for efficacy analysis conducted using Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM) or linear mixed effects (LME) methods, which made use of all available data even if a subject had missing data at some post-baseline visits. For some endpoints, sensitivity analysis was conducted. In these cases, missing post-baseline values were imputed using the last-observation-carried-forward (LOCF), dropout reason, and worst case imputation approaches. ³ Vgl. Angaben in Feld 15 und 16.
		Ergebnisse
19	Patienten- charakteristika und -fluss	Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen: X Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt X relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben Wesentliche allgemeine Patientencharakteristika: • Insgesamt 161 Patienten (78 in der Placebo und 83 in der Ivacaftor Gruppe) in der Studie eingeschlossen • mittleres Alter der Patienten 26 Jahre • ca. 48% der Patienten männlich; ca. 52% der Patienten weiblich • ca 98% Kaukasier • ca. 62% aus Nord-Amerika; ca. 26% aus Europa; ca. 12% aus Australien • mittleres Gewicht ca. 61 kg • mittlere Chloridkonzentration im Schweiß ca. 100 mmol/L • mittleres FEV1 (%): 64% Patientenfluss und Studienausscheider ('drop outs'): X Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben⁴ X Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet⁴ ☐ bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten ⁴ Dropout reason-based imputation analyses: Missing measurements were imputed as the smallest post-baseline percent predicted FEV1 observation for subjects who terminated from treatment prior to the end of the analysis period for any of the

		following discontinuation reasons: adverse event, noncompliance with study procedures, death, physician decision, and required prohibited medication. Missing values were imputed using LOCF methodology for all other subjects with missing measurements. Results were analyzed using ANCOVA as defined for LOCF-based analysis.																																																																																																																																																														
20	Ergebnisse	Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf dem FAS; Analysen zu PPS durchgeführt, jedoch hier nicht wiedergegeben): <i>Hinweis: Falls Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen abweichen, werden diese separat dargestellt.</i> • <u>Absolute Veränderung des FEV1 (%) relativ zum Ausgangswert zu Woche 24:</u> -0.1846 (Placebo; N=78) vs. 10.3947 (VX-770; N=83); Differenz: 10.5792 (95%KI: 8.5666, 12.5920; p<0.0001). • <u>Absolute Veränderung des FEV1(%) relativ zum Ausgangswert zu im Studienverlauf bis zu Woche 48:</u> <table><thead><tr><th rowspan="2">Visit or Time Period</th><th rowspan="2">Treatment Group</th><th colspan="2">Sample Statistics</th><th colspan="2">Absolute Change From Baseline^a</th><th colspan="2">Treatment Effect (VX-770 vs Placebo)</th></tr><tr><th>n</th><th>Mean</th><th>n</th><th>LS Mean</th><th>Difference (95% CI)</th><th>P-value^b</th></tr></thead><tbody><tr><td>Baseline</td><td>Placebo</td><td>78</td><td>63.6688</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>83</td><td>63.4622</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Day 15</td><td>Placebo</td><td>78</td><td>64.1037</td><td>78</td><td>0.3060</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>83</td><td>72.9648</td><td>83</td><td>9.6039</td><td>9.2979 (7.0942, 11.5015)</td><td>< 0.0001</td></tr><tr><td>Week 8</td><td>Placebo</td><td>75</td><td>63.4183</td><td>75</td><td>-0.2358</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>83</td><td>74.0362</td><td>83</td><td>10.6754</td><td>10.9112 (8.5838, 13.2387)</td><td>< 0.0001</td></tr><tr><td>Week 16</td><td>Placebo</td><td>72</td><td>63.2565</td><td>72</td><td>-0.2905</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>81</td><td>73.9735</td><td>81</td><td>11.0732</td><td>11.3637 (8.9446, 13.7827)</td><td>< 0.0001</td></tr><tr><td>Week 24</td><td>Placebo</td><td>71</td><td>62.1843</td><td>71</td><td>-1.5884</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>80</td><td>74.3332</td><td>80</td><td>11.0624</td><td>12.6508 (10.0864, 15.2151)</td><td>< 0.0001</td></tr><tr><td>Week 32</td><td>Placebo</td><td>70</td><td>62.6951</td><td>70</td><td>-0.9305</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>79</td><td>74.1013</td><td>79</td><td>11.0028</td><td>11.9333 (9.2311, 14.6355)</td><td>< 0.0001</td></tr><tr><td>Week 40</td><td>Placebo</td><td>69</td><td>62.2111</td><td>69</td><td>-1.2388</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>79</td><td>73.3258</td><td>79</td><td>10.3496</td><td>11.5884 (9.0005, 14.1763)</td><td>< 0.0001</td></tr><tr><td>Week 48</td><td>Placebo</td><td>68</td><td>62.1384</td><td>68</td><td>-1.3821</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>77</td><td>71.8792</td><td>77</td><td>9.4636</td><td>10.8457 (8.1961, 13.4952)</td><td>< 0.0001</td></tr><tr><td>Overall Post-baseline through Week 48</td><td>Placebo</td><td>78</td><td>62.8880</td><td>78</td><td>-0.7657</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>VX-770</td><td>83</td><td>73.5250</td><td>83</td><td>10.4615</td><td>11.2273 (9.2446, 13.2100)</td><td>< 0.0001</td></tr></tbody></table> ----- Darstellung der Ergebnisse (sekundäre Hauptzielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf dem FAS; wiederholte Analysen bei PPS aber hier nicht wiedergegeben): • <u>Absolute Veränderung zum Ausgangswert anhand des revidierten CF –Fragebogen (CFQ-R):</u> Punktzahl CRQ-R Atmungs-Domäne zu Woche 24: o -1.25 (Placebo; N=65) vs. 5.81 (VX-770; N=76); Differenz: 7.06	Visit or Time Period	Treatment Group	Sample Statistics		Absolute Change From Baseline ^a		Treatment Effect (VX-770 vs Placebo)		n	Mean	n	LS Mean	Difference (95% CI)	P-value ^b	Baseline	Placebo	78	63.6688						VX-770	83	63.4622					Day 15	Placebo	78	64.1037	78	0.3060				VX-770	83	72.9648	83	9.6039	9.2979 (7.0942, 11.5015)	< 0.0001	Week 8	Placebo	75	63.4183	75	-0.2358				VX-770	83	74.0362	83	10.6754	10.9112 (8.5838, 13.2387)	< 0.0001	Week 16	Placebo	72	63.2565	72	-0.2905				VX-770	81	73.9735	81	11.0732	11.3637 (8.9446, 13.7827)	< 0.0001	Week 24	Placebo	71	62.1843	71	-1.5884				VX-770	80	74.3332	80	11.0624	12.6508 (10.0864, 15.2151)	< 0.0001	Week 32	Placebo	70	62.6951	70	-0.9305				VX-770	79	74.1013	79	11.0028	11.9333 (9.2311, 14.6355)	< 0.0001	Week 40	Placebo	69	62.2111	69	-1.2388				VX-770	79	73.3258	79	10.3496	11.5884 (9.0005, 14.1763)	< 0.0001	Week 48	Placebo	68	62.1384	68	-1.3821				VX-770	77	71.8792	77	9.4636	10.8457 (8.1961, 13.4952)	< 0.0001	Overall Post-baseline through Week 48	Placebo	78	62.8880	78	-0.7657				VX-770	83	73.5250	83	10.4615	11.2273 (9.2446, 13.2100)	< 0.0001
Visit or Time Period	Treatment Group	Sample Statistics			Absolute Change From Baseline ^a		Treatment Effect (VX-770 vs Placebo)																																																																																																																																																									
		n	Mean	n	LS Mean	Difference (95% CI)	P-value ^b																																																																																																																																																									
Baseline	Placebo	78	63.6688																																																																																																																																																													
	VX-770	83	63.4622																																																																																																																																																													
Day 15	Placebo	78	64.1037	78	0.3060																																																																																																																																																											
	VX-770	83	72.9648	83	9.6039	9.2979 (7.0942, 11.5015)	< 0.0001																																																																																																																																																									
Week 8	Placebo	75	63.4183	75	-0.2358																																																																																																																																																											
	VX-770	83	74.0362	83	10.6754	10.9112 (8.5838, 13.2387)	< 0.0001																																																																																																																																																									
Week 16	Placebo	72	63.2565	72	-0.2905																																																																																																																																																											
	VX-770	81	73.9735	81	11.0732	11.3637 (8.9446, 13.7827)	< 0.0001																																																																																																																																																									
Week 24	Placebo	71	62.1843	71	-1.5884																																																																																																																																																											
	VX-770	80	74.3332	80	11.0624	12.6508 (10.0864, 15.2151)	< 0.0001																																																																																																																																																									
Week 32	Placebo	70	62.6951	70	-0.9305																																																																																																																																																											
	VX-770	79	74.1013	79	11.0028	11.9333 (9.2311, 14.6355)	< 0.0001																																																																																																																																																									
Week 40	Placebo	69	62.2111	69	-1.2388																																																																																																																																																											
	VX-770	79	73.3258	79	10.3496	11.5884 (9.0005, 14.1763)	< 0.0001																																																																																																																																																									
Week 48	Placebo	68	62.1384	68	-1.3821																																																																																																																																																											
	VX-770	77	71.8792	77	9.4636	10.8457 (8.1961, 13.4952)	< 0.0001																																																																																																																																																									
Overall Post-baseline through Week 48	Placebo	78	62.8880	78	-0.7657																																																																																																																																																											
	VX-770	83	73.5250	83	10.4615	11.2273 (9.2446, 13.2100)	< 0.0001																																																																																																																																																									

		(95%KI: 3.66, 10.46; $p < 0.0001$) → für Fragebogen Version: 'Adolescents and Adults'. -2.10 (Placebo; N=71) vs. 5.97 (VX-770; N=80); Differenz: 8.08 (95%KI: 4.73-11.42; $p < 0.0001$) → für Fragebogen Version: 'Pooled Adolescents/Adults and Children' Punktzahl CRQ-R Atmungs-Domäne zu Woche 48: -1.73 (Placebo; N=65) vs. 5.85 (VX-770; N=76); Differenz: 7.59 (95%KI: 4.28, 10.90; $p < 0.0001$) → für Fragebogen Version: 'Adolescents and Adults'. -2.65 (Placebo; N=71) vs. 5.94 (VX-770; N=80); Differenz: 8.60 (95%KI: 5.32-11.87; $p < 0.0001$) → für Fragebogen Version: 'Pooled Adolescents/Adults and Children' <u>Absolute Veränderung der Chloridkonzentration relativ zum Ausgangswert:</u> Zu Woche 24: -0.77 (Placebo; N=74) vs. -48.70 (VX-770; N=78); Differenz: -47.93 95%KI: -51.34, -44.52; $p < 0.0001$ Zu Woche 48: -0.58 (Placebo; N=74) vs. -48.65 (VX-770; N=78); Differenz: -48.07 95%KI: -51.47, -44.68; $p < 0.0001$ <u>Ereignisfreies Intervall ohne pulmonalen Exazerbation:</u> Zu Woche 48: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 67% (VX-770) vs. 41% (Placebo); Risikoreduktion von insgesamt: 54.5% unter VX-770 (HR: 0.455; 95%KI: 0.282, 0.733; $p = 0.0012$). Zu Woche 24: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 78% (VX-770) vs. 51% (Placebo); Risikoreduktion von insgesamt: 60.1% unter VX-770 (HR: 0.399; 95%KI: 0.225, 0.706; $p = 0.0016$). <u>Ereignisfreies Intervall ohne pulmonalen Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung führen:</u> Zu Woche 48: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 68% (VX-770) vs. 86% (Placebo); Risikoreduktion von insgesamt: 66.5% unter VX-770 (HR: 0.335; 95%KI: 0.161, 0.699; $p = 0.0035$). Zu Woche 24: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 90% (VX-770) vs. 79% (Placebo) (HR: 0.457; 95%KI: 0.190-1.103; $p = 0.0814$) <u>Ereignisfreies Intervall ohne pulmonalen Exazerbationen die zu einer Gabe von i.v Antibiotika führen:</u> Zu Woche 48: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 62% (VX-770) vs. 82% (Placebo); Risikoreduktion von insgesamt: 59% unter VX-770 (HR: 0.410; 95%KI: 0.216, 0.780; $p = 0.0066$). Zu Woche 24: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 87% (VX-770) vs. 72% (Placebo) (HR: 0.456; 95%KI: 0.215-0.968; $p = 0.0409$) <u>Ereignisfreies Intervall von sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen:</u> Zu Woche 48: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 40% (VX-770) vs. 12% (Placebo); Risikoreduktion von insgesamt: 55.5% unter VX-770 (HR: 0.455; 95%KI: 0.306, 0.648; $p < 0.0001$). Zu Woche 24: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 62% (VX-770) vs.
--	--	---

		32% (Placebo) (HR: 0.450; 95%KI: 0.2902-0.699; p=0.0004) <u>Ereignisfreies Intervall von sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen</u> Zu Woche 48: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 85% (VX-770) vs. 60% (Placebo); Risikoreduktion von insgesamt: 72.1% unter VX-770 (HR: 0.279; 95%KI: 0.140, 0.556; p= 0.0003). Zu Woche 24: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 89% (VX-770) vs. 72% (Placebo) (HR: 0.367; 95%KI: 0.164-0.821; p=0.0147) <u>Ereignisfreie s Intervall von sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen, die zu einer i.v. Antibiotikagabe führen</u> Zu Woche 48: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 82% (VX-770) vs. 54% (Placebo); Risikoreduktion von insgesamt: 67.8% unter VX-770 (HR: 0.322; 95%KI: 0.173, 0.600; p=0.0004). Zu Woche 24: Pulmonale Exazerbations-freie Rate: 87% (VX-770) vs. 65% (Placebo) (HR: 0.355; 95%KI: 0.172-0.730; p=0.0049) <u>Absolute Gewichtsveränderung relativ zum Ausgangswert:</u> Zu Woche 48: 0.40 (Placebo; N=78) vs. 3.11 (VX-770; N=83); Differenz: 2.71 (95%KI: 1.33, 4.09; p=0.0001) Zu Woche 24: 0.21 (Placebo; N=78) vs. 2.95 (VX-770; N=83); Differenz: 2.75 (95%KI: 1.76, 3.74; p<0.0001) <u>Sensitivitätsanalysen:</u> - Nach Alter und Geschlecht normierte z-Werte des Körpergewichts: <u>Zu Woche 24:</u> -0.0129 (Placebo; N=23) vs. 0.3062 (VX-770; N=24); Differenz: 0.3192 (95%KI: 0.1462, 0.4921; p=0.0004) <u>Zu Woche 48:</u> -0.0307 (Placebo; N=23) vs. 0.2998 (VX-770; N=24); Differenz: 0.3305 (95%KI: 0.0399, 0.6210; p=0.0260) <u>Absolute Veränderung des BMI (kg/m²) relativ zum Ausgangswert:</u> Zu Woche 24: -0.02 (Placebo; N=78) vs. 0.92 (VX-770; N=83); Differenz: 0.94 (95%KI: 0. 62, 1.26; p<0.0001) Zu Woche 48: -0.02 (Placebo; N=78) vs. 0.91 (VX-770; N=83); Differenz: 0.93 (95%KI: 0. 48, 1.38; p<0.0001) <u>Sensitivitätsanalysen:</u> - Nach Alter und Geschlecht normierte z-Werte des BMI: <u>Zu Woche 24:</u> -0.0441 (Placebo; N=23) vs. 0.2989 (VX-770; N=24); Differenz: 0.3431 (95%KI: 0.1419, 0.5443; p=0.0010) <u>Zu Woche 48:</u> -0.0765 (Placebo; N=23) vs. 0.2491 (VX-770; N=24); Differenz: 0.3256 (95%KI: 0.0015, 0.6497; p=0.0490) <u>Absolute Veränderung des FEV1(%) zu Woche 48 zum Ausgangswert:</u> -0.3715 (Placebo; N=78) vs. 10.1260 (VX-770; N=83); Differenz: 10.4975 (95%KI: 8.4985,12.4966; p<0.0001).
--	--	---

- **Absolute Veränderung des FEV1(%) im Studienverlauf bis zu Woche 48:**

Visit or Time Period	Treatment Group	Sample Statistics		Absolute Change From Baseline ^a		Treatment Effect (VX-770 vs Placebo)	
		n	Mean	n	LS Mean	Difference (95% CI)	P-value ^b
Baseline	Placebo	78	63.6688				
	VX-770	83	63.4622				
Day 15	Placebo	78	64.1037	78	0.3060		
	VX-770	83	72.9648	83	9.6039	9.2979 (7.0942, 11.5015)	< 0.0001
Week 8	Placebo	75	63.4183	75	-0.2358		
	VX-770	83	74.0362	83	10.6754	10.9112 (8.5838, 13.2387)	< 0.0001
Week 16	Placebo	72	63.2565	72	-0.2905		
	VX-770	81	73.9735	81	11.0732	11.3637 (8.9446, 13.7827)	< 0.0001
Week 24	Placebo	71	62.1843	71	-1.5884		
	VX-770	80	74.3332	80	11.0624	12.6508 (10.0864, 15.2151)	< 0.0001
Week 32	Placebo	70	62.6951	70	-0.9305		
	VX-770	79	74.1013	79	11.0028	11.9333 (9.2311, 14.6355)	< 0.0001
Week 40	Placebo	69	62.2111	69	-1.2388		
	VX-770	79	73.3258	79	10.3496	11.5884 (9.0005, 14.1763)	< 0.0001
Week 48	Placebo	68	62.1384	68	-1.3821		
	VX-770	77	71.8792	77	9.4636	10.8457 (8.1961, 13.4952)	< 0.0001
Overall Post-baseline through Week 48	Placebo	78	62.8880	78	-0.7657		
	VX-770	83	73.5250	83	10.4615	11.2273 (9.2446, 13.2100)	< 0.0001

- **Veränderung der Lebensqualität anhand des EQ-D relativ zum Ausgangswert (zu Woche 24 und 48):**

Woche 24: -0.015 (Placebo; N= 73) vs. 0.004 (VX-770; N=82); Differenz: 0.019 (0.002-0.036; p=0.0320).
 Woche 48: -0.017 (Placebo; N= 73) vs. 0.004 (VX-770; N=82); Differenz: 0.018 (0.002-0.036; p=0.0305).

Ergebnisse der Subgruppenanalysen (primärer und sekundäre Endpunkte)

21	Unerwünschte Therapiewirkun- gen	Vergleich Dosisgruppen (basierend auf dem ‘safety set (SS)’) - Es wurden allgemein folgende Sicherheitsaspekte erhoben: - o Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 und Woche 48 - o Dokumentation anormaler Laborwerte(Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinalysen) - o Erstellung standardisierter EKGs, ambulantes EKG-Monitoring - o Erhebung der Vitalparameter - o Körperliche Untersuchungen Allgemein: Es traten keine Todesfälle in der Studie auf. Nebenwirkungen allgemein (nach 24 Wochen) <table><tr><td></td><td>Placebo- Gruppe</td><td>VX-770 (N=83) Gruppe</td><td>Gesamt- Gruppe</td></tr><tr><td></td><td>N (%)</td><td>N (%)</td><td>N (%)</td></tr></table>		Placebo- Gruppe	VX-770 (N=83) Gruppe	Gesamt- Gruppe		N (%)	N (%)	N (%)
	Placebo- Gruppe	VX-770 (N=83) Gruppe	Gesamt- Gruppe							
	N (%)	N (%)	N (%)							

Treatment Difference Versus Placebo (95%CI)/P-Value

	Male N = 39:38 (VX-770: placebo) ^a	Female N = 44:40 (VX-770: placebo) ^a	≥ 70% FEV ₁ N = 49:45 (VX-770: placebo) ^a	N. America N = 50:50 (VX-770: placebo) ^a	Europe N = 23:19 (VX-770: placebo) ^a	Australia N = 10:9 (VX-770: placebo) ^a
FAS N = 83:78 (VX-770: placebo) ^a	N = 64:61 (VX-770: placebo) ^a	N = 64:61 (VX-770: placebo) ^a	N = 49:45 (VX-770: placebo) ^a	N = 50:50 (VX-770: placebo) ^a	N = 23:19 (VX-770: placebo) ^a	N = 10:9 (VX-770: placebo) ^a
Absolute Change From Baseline in Percent Predicted FEV ₁ Through Week 24 (%)						
10.5793	11.9289	9.9119	10.1832	11.8393	10.7391	10.6033
(8.3666, 12.5920)/ < 0.0001	(5.9474, 17.9104)/ < 0.0001	(7.7975, 12.0264)/ < 0.0001	(6.8488, 13.5176)/ < 0.0001	(7.9438, 13.5343)/ < 0.0001	(6.4177, 11.7195)/ < 0.0001	(7.6256, 26.9584)/ < 0.0001
Absolute Change From Baseline in CFQ-R Respiratory Domain Score Through Week 24 (points) ^b						
8.08	9.71	7.11	6.85	9.08	10.64	5.66
(4.73, 11.42)/ < 0.0001	(2.39, 17.03)/ 0.0110	(3.24, 10.99)/ 0.0004	(2.44, 11.26)/ 0.0028	(3.76, 14.39)/ 0.0011	(5.90, 15.37)/ < 0.0001	(1.36, 9.95)/ 0.0107
Absolute Change in Sweat Chloride From Baseline Through Week 24 (mmol/L)						
-47.93	-51.78	-47.06	-40.99	-54.00	-47.65	-47.62
(-51.34, -44.52)/ < 0.0001	(-59.79, -43.78)/ < 0.0001	(-50.98, -43.14)/ < 0.0001	(-45.87, -36.11)/ < 0.0001	(-58.24, -49.76)/ < 0.0001	(-52.19, -43.11)/ < 0.0001	(-53.04, -42.19)/ < 0.0001
Time to First Pulmonary Exacerbation Through Week 48						
0.455 ^c	0.539 ^c	0.491 ^c	0.431 ^c	0.422 ^c	0.463 ^c	0.487 ^c
(0.282, 0.733)/ 0.0012	(0.318, 0.914)/ 0.0218	(0.229, 1.052)/ 0.0673	(0.232, 0.801)/ 0.0078	(0.232, 0.771)/ 0.0050	(0.262, 0.905)/ 0.0659	(0.137, 0.929)/ 0.0348
Absolute Change from Baseline in Weight (kg) at Week 48						
2.71	3.48	2.55	2.91	2.54	3.40	1.75
(1.33, 4.09)/ 0.0001	(0.18, 6.79)/ 0.0391	(1.11, 3.99)/ 0.0005	(0.55, 5.27)/ 0.0157	(0.97, 4.11)/ 0.0016	(1.64, 5.16)/ 0.0002	(-0.49, 3.98)/ 0.1249

Sources: Tables 14.2.1.2.1, 14.2.2.3.1, 14.2.2.3.1, 14.2.6.4.1, 14.2.6.4.2, 14.2.6.4.3, 14.2.6.4.4, 14.2.6.4.5, 14.2.7.2.1, 14.2.7.2.2, 14.2.7.2.3, 14.2.7.2.4, Tables 14.2.1.1.1, 14.2.3.2.1.1, 14.2.3.2.1.1, Figure 14.2.7.1.1, and Table 14.2.2.1.2

CI: confidence interval; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; *****: analysis conducted only when the number of subjects with events in each treatment group was ≥ 5.

^a Number of subjects was adjusted for each endpoint

^b Pooled adolescents/adults and 12 to 13 year-old CFQ-R versions

^c Hazard ratio

			(N=78)	(N=83)	(N=161)
		<i>mind.1 adverse event</i>	78 (100.0)	82 (98.8)	160 (99.4)
		<i>mind.1 adverse event (assoziiert mit AM)</i>	34 (43.6)	40 (48.2)	74 (46.0)
		<i>Serious adverse event</i>	33 (42.3)	20 (24.1)	53 (32.9)
		<i>Serious adverse event (assoziiert mit AM)³</i>	3 (3.8)	6 (7.2)	9 (5.6)
		Adverse event das zu einer dauerhaften Beendigung der Behandlung führte	4 (5.1)	1 (1.2)	5 (3.1)
		Adverse event das zu einer dauerhaften Beendigung der Behandlung führte (assoziiert mit AM)	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Nebenwirkungen allgemein nach 48 Wochen:					
			Placebo- Gruppe N (%)	VX-770 (N=83) Gruppe N (%)	Gesamt- Gruppe N (%)
			(N=78)	(N=83)	(N=161)
		<i>mind.1 adverse event</i>	77 (98.7)	76 (91.6)	153 (95.0)
		<i>mind.1 adverse event (assoziiert mit AM)</i>	28 (35.9)	34 (41.0)	62 (38.5)
		<i>Serious adverse event</i>	24 (30.8)	16 (19.3)	40 (24.8)
		<i>Serious adverse event (assoziiert mit AM)³</i>	3 (3.8)	6 (7.2)	9 (5.6)
		Adverse event das zu einer dauerhaften Beendigung der Behandlung führte	3 (3.8)	1 (1.2)	4 (2.5)
		Adverse event das zu einer dauerhaften Beendigung der Behandlung führte	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)

(assoziiert mit AM)

Inzidenz und Assoziation der Nebenwirkung mit der Studienmedikation
(nach 24 Wochen, basierend auf der SS-Population):

Relationship	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Not related	11 (42.3)	7 (26.9)	18 (34.6)
Unlikely related	8 (30.8)	9 (34.6)	17 (32.7)
Possibly related	6 (23.1)	10 (38.5)	16 (30.8)
Related	0	0	0

Source: Table 14.3.1.6.2

Note: A subject with multiple study drug relationships for the same adverse event was only counted under the adverse event with the maximum relationship (in order of increasing relatedness to study drug from not related to related).

Inzidenz und Assoziation der Nebenwirkung mit der Studienmedikation
(nach 48 Wochen, basierend auf der SS-Population):

Relationship	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Not Related	16 (20.5)	15 (18.1)	31 (19.3)
Unlikely Related	28 (35.9)	27 (32.5)	55 (34.2)
Possibly Related	33 (42.3)	38 (45.8)	71 (44.1)
Related	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)

Source: Table 14.3.1.6.2

Note: A subject with multiple study drug relationships for the same adverse event was only counted under the adverse event with the maximum relationship (in order of increasing relatedness to study drug from not related to related).

Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen zu Woche 24 (basierend auf
der SS-Population):

Severity	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Mild	28 (35.9)	27 (32.5)	55 (34.2)
Moderate	37 (47.4)	37 (44.6)	74 (46.0)
Severe	12 (15.4)	10 (12.0)	22 (13.7)
Life-Threatening	0	2 (2.4)	2 (1.2)

Source: Table 14.3.1.5.1

Note: A subject with multiple severities for the same adverse event was counted only under the adverse event with the maximum severity (in order of increasing severity from mild to life-threatening).

Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen zu Woche 48 (basierend auf

der SS-Population):

Severity	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Mild	14 (17.9)	19 (22.9)	33 (20.5)
Moderate	48 (61.5)	45 (54.2)	93 (57.8)
Severe	15 (19.2)	16 (19.3)	31 (19.3)
Life-Threatening	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)

Source: Table 14.3.1.5.2

Note: A subject with multiple severities for the same adverse event was counted only under the adverse event with the maximum severity (in order of increasing severity from mild to life-threatening).

Spezifische Nebenwirkungen (Vg. Studienbericht, S. 187 ff. 'Analysis of Adverse Events':

- Allgemein zeigten sich nach 24 Wochen eine vergleichbare Anzahl an Nebenwirkungen in beiden Gruppen [76 (91.6%) Patienten berichteten 501 Ereignisse unter VX-770 vs. 77 (98.7%) Patienten berichteten 515 Ereignisse unter Placebo]. Nach Woche 48 berichteten 82 (98.8%) Patienten 840 Ereignisse unter VX-770 und 78 (100%) Patienten 838 Nebenwirkungen unter Placebo.
- Nebenwirkungen die mind. 5% höher unter VX-770 waren, verglichen zu Placebo, waren ähnlich nach 24 und 48 Wochen. Dabei handelte es sich um Nebenwirkungen wie: Schwindel, Hautausschlag, Kopfschmerz, verstopfte Nase, Bakterien im Sputum (isoliert), obere Atemwegsinfektion (Hinweis: Keine der Nebenwirkungen waren schwer oder führten zu einem Behandlungsabbruch).
- Nebenwirkungen die mind. 5% höher unter Placebo waren, verglichen zu VX-770, waren ähnlich nach 24 und 48 Wochen. Dabei handelte es sich nach 24 Wochen um Nebenwirkungen wie: ZF- assoziierte Lungenerkrankung, Abnahme des pulmonalen Funktionstests, Hämoptysis, Husten, Dyspnoe. (Hinweis: Keine der Nebenwirkungen führte zu einem Behandlungsabbruch).
- Nebenwirkungen mit der höchsten Inzidenz zu Woche 24, blieben dies auch zu Woche 48. Allgemein stieg die Inzidenz dieser Nebenwirkungen in beiden Gruppen im Zeitverlauf, während jedoch der komparative Trend zwischen beiden Gruppen derselbe blieb.
- Die beiden am meisten vorkommenden Nebenwirkungen waren: CF- assoziierte Lungenerkrankung und Husten, beide Nebenwirkungen kamen dabei seltener unter VX-770 vor [CF Lunge zu Woche 24: 19 (22.9%) der Patienten zeigten eine unter VX-770 vs. 36 (46.2%) unter Placebo; Woche 48: 34 (41%) unter VX-770 vs. 50 (64.1%) unter Placebo / Husten zu Woche 24: 21 (25.3%) unter VX-770 vs. 26 (33.3%) unter Placebo; Woche 48: 27 (32.5%) unter VX-770 vs. 33 (42.3%) unter Placebo.
- Andere häufig berichtete Nebenwirkungen (Inzidenz mind. 10% gesamt) nach 24 Wochen waren: Kopfschmerz (15.5%), oropharyngeale Schmerzen (15.5%), verstopfte Nase (12.4%), obere Atemwegsinfektionen (11.2%), Hämoptyse (10.6%), Übelkeit (10.6%).
- Andere häufig berichtete Nebenwirkungen (Inzidenz mind. 10% gesamt) nach 48 Wochen waren: Kopfschmerz (19.9%), oropharyngeale Schmerzen (19.9%), obere Atemwegsinfektionen (19.3%), verstopfte Nase (18%), Hämoptyse (16.1%), abdominale Schmerzen (14.3%), produktiver Husten (14.3%), Übelkeit (13.7%), Durchfall (13%), Entzündung im Hals und Rachenraum (12.4%), Fieber (11.8%), Erbrechen (11.8%), Rasseln (10.6%).
 - o Hämoptyse war dabei nach 24 und 48 Wochen seltener unter VX-770 im Vergleich zu Placebo (Woche 24: 6% vs. 15.4% / Woche

48: 10.8% vs. 21.8%).

- o Kopfschmerz, verstopfte Nase, obere Atemwegsinfektionen, traten dabei nach 48 Wochen häufiger unter VX-770 auf im Vergleich zu Placebo (Kopfschmerz: 22.9% vs. 16.7%; verstopfte Nase: 20.5% vs. 15.4%; obere Atemwegsinfektionen: 22.9% vs. 15.4%).
- o Die anderen häufigen Nebenwirkungen, traten mit einer vergleichbaren Inzidenz in beiden Behandlungsgruppen auf.

Nebenwirkungen die mind. bei 5% der Patienten in beiden Gruppen ('by System Organ Class and Preferred Term') zu Woche 24 auftraten (basierend auf der Safety-Population)

System Organ Class*	Placebo N = 78	VX-770 N = 83	Overall N = 161
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with Any Adverse Events	77 (98.7)	76 (91.6)	153 (95.0)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	47 (60.3)	48 (57.8)	95 (59.0)
Cough	26 (33.3)	21 (25.3)	47 (29.2)
Oropharyngeal Pain	11 (14.1)	14 (16.9)	25 (15.5)
Nasal Congestion	8 (10.3)	12 (14.5)	20 (12.4)
Hemoptysis	12 (15.4)	5 (6.0)	17 (10.6)
Productive Cough	6 (7.7)	7 (8.4)	13 (8.1)
Rales	7 (9.0)	6 (7.2)	13 (8.1)
Respiratory Tract Congestion	5 (6.4)	6 (7.2)	11 (6.8)
Rhinorrhoea	5 (6.4)	4 (4.8)	9 (5.6)
Paranasal Sinus Hypersecretion	5 (6.4)	3 (3.6)	8 (5.0)
Pleuritic Pain	2 (2.6)	5 (6.0)	7 (4.3)
Wheezing	2 (2.6)	5 (6.0)	7 (4.3)
Dyspnoea	4 (5.1)	0	4 (2.5)
Infections and Infestations	33 (42.3)	33 (39.8)	66 (41.0)
Upper Respiratory Tract Infection	8 (10.3)	10 (12.0)	18 (11.2)
Nasopharyngitis	6 (7.7)	6 (7.2)	12 (7.5)
Sinusitis	6 (7.7)	4 (4.8)	10 (6.2)
Rhinitis	1 (1.3)	5 (6.0)	6 (3.7)
Gastrointestinal Disorders	30 (38.5)	32 (38.6)	62 (38.5)
Nausea	7 (9.0)	10 (12.0)	17 (10.6)
Diarrhoea	7 (9.0)	9 (10.8)	16 (9.9)
Vomiting	6 (7.7)	7 (8.4)	13 (8.1)
Abdominal Pain	6 (7.7)	6 (7.2)	12 (7.5)
Abdominal Pain Upper	5 (6.4)	3 (3.6)	8 (5.0)

System Organ Class ^a	Placebo N = 78	VX-770 N = 83	Overall N = 161
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
Investigations	28 (35.9)	29 (34.9)	57 (35.4)
Pulmonary Function Test Decreased	10 (12.8)	1 (1.2)	11 (6.8)
C-Reactive Protein Increased	4 (5.1)	4 (4.8)	8 (5.0)
Bacteria Sputum Identified	0	5 (6.0)	5 (3.1)
Congenital, Familial, and Genetic Disorders	36 (46.2)	19 (22.9)	55 (34.2)
Cystic Fibrosis Lung ^b	36 (46.2)	19 (22.9)	55 (34.2)
Nervous System Disorders	16 (20.5)	25 (30.1)	41 (25.5)
Headache	11 (14.1)	14 (16.9)	25 (15.5)
Dizziness	0	7 (8.4)	7 (4.3)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	16 (20.5)	17 (20.5)	33 (20.5)
Arthralgia	2 (2.6)	5 (6.0)	7 (4.3)
Back Pain	5 (6.4)	2 (2.4)	7 (4.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	17 (21.8)	15 (18.1)	32 (19.9)
Pyrexia	8 (10.3)	6 (7.2)	14 (8.7)
Fatigue	6 (7.7)	5 (6.0)	11 (6.8)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	14 (17.9)	17 (20.5)	31 (19.3)
Rash	3 (3.8)	8 (9.6)	11 (6.8)
Injury, Poisoning, and Procedural Complications	10 (12.8)	8 (9.6)	18 (11.2)
Metabolism and Nutrition Disorders	6 (7.7)	7 (8.4)	13 (8.1)
Psychiatric Disorders	7 (9.0)	6 (7.2)	13 (8.1)

Source: Table 14.3.1.2.1.1

^a Preferred terms were provided only for adverse events that occurred in $\geq 5\%$ of subjects in either treatment group. A subject with multiple events within a system organ class or preferred term was counted only once within the system organ class or preferred term, respectively.

^b CF exacerbations were coded as "cystic fibrosis lung."

Nebenwirkungen die mind. bei 5% der Patienten in beiden Gruppen ('by System Organ Class and Preferred Term') zu Woche 48 auftraten (basierend auf der Safety-Population)

System Organ Class ^a Preferred Term	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Subjects with Any Adverse Events	78 (100.0)	82 (98.8)	160 (99.4)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	54 (69.2)	59 (71.1)	113 (70.2)
Cough	33 (42.3)	27 (32.5)	60 (37.3)
Oropharyngeal Pain	15 (19.2)	17 (20.5)	32 (19.9)
Nasal Congestion	12 (15.4)	17 (20.5)	29 (18.0)
Hemoptysis	17 (21.8)	9 (10.8)	26 (16.1)
Productive Cough	11 (14.1)	12 (14.5)	23 (14.3)
Rales	8 (10.3)	9 (10.8)	17 (10.6)
Respiratory Tract Congestion	6 (7.7)	6 (7.2)	12 (7.5)
Sinus Congestion	4 (5.1)	8 (9.6)	12 (7.5)
Rhinorrhoea	6 (7.7)	4 (4.8)	10 (6.2)
Paranasal Sinus Hypersecretion	6 (7.7)	3 (3.6)	9 (5.6)
Wheezing	3 (3.8)	5 (6.0)	8 (5.0)
Dyspnoea	5 (6.4)	2 (2.4)	7 (4.3)
Pleuritic Pain	2 (2.6)	5 (6.0)	7 (4.3)
Respiration Abnormal	4 (5.1)	2 (2.4)	6 (3.7)
Infections and Infestations	49 (62.8)	49 (59.0)	98 (60.9)
Upper Respiratory Tract Infection	12 (15.4)	19 (22.9)	31 (19.3)
Nasopharyngitis	10 (12.8)	10 (12.0)	20 (12.4)
Sinusitis	7 (9.0)	7 (8.4)	14 (8.7)
Rhinitis	4 (5.1)	6 (7.2)	10 (6.2)
Viral Infection	5 (6.4)	2 (2.4)	7 (4.3)
Congenital, Familial and Genetic Disorders	50 (64.1)	34 (41.0)	84 (52.2)
Cystic Fibrosis Lung ^b	50 (64.1)	34 (41.0)	84 (52.2)
Gastrointestinal Disorders	36 (46.2)	40 (48.2)	76 (47.2)
Abdominal Pain	10 (12.8)	13 (15.7)	23 (14.3)
Nausea	9 (11.5)	13 (15.7)	22 (13.7)
Diarrhoea	10 (12.8)	11 (13.3)	21 (13.0)
Vomiting	10 (12.8)	9 (10.8)	19 (11.8)
Abdominal Pain Upper	6 (7.7)	4 (4.8)	10 (6.2)
Constipation	5 (6.4)	1 (1.2)	6 (3.7)
Investigations	34 (43.6)	39 (47.0)	73 (45.3)
Pulmonary Function Test Decreased	11 (14.1)	3 (3.6)	14 (8.7)
Alanine Aminotransferase Increased	5 (6.4)	5 (6.0)	10 (6.2)
C-Reactive Protein Increased	5 (6.4)	4 (4.8)	9 (5.6)
Blood Glucose Increased	3 (3.8)	5 (6.0)	8 (5.0)
Aspartate Aminotransferase Increased	2 (2.6)	5 (6.0)	7 (4.3)
Bacteria Sputum Identified	1 (1.3)	6 (7.2)	7 (4.3)
Weight Decreased	4 (5.1)	3 (3.6)	7 (4.3)
Breath Sounds Abnormal	4 (5.1)	2 (2.4)	6 (3.7)

System Organ Class ^a Preferred Term	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Nervous System Disorders	23 (29.5)	33 (39.8)	56 (34.8)
Headache	13 (16.7)	19 (22.9)	32 (19.9)
Dizziness	1 (1.3)	10 (12.0)	11 (6.8)
Sinus Headache	4 (5.1)	6 (7.2)	10 (6.2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	22 (28.2)	27 (32.5)	49 (30.4)
Arthralgia	5 (6.4)	7 (8.4)	12 (7.5)
Back Pain	5 (6.4)	5 (6.0)	10 (6.2)
Pain in Extremity	4 (5.1)	4 (4.8)	8 (5.0)
Musculoskeletal Chest Pain	2 (2.6)	5 (6.0)	7 (4.3)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	22 (28.2)	24 (28.9)	46 (28.6)
Rash	4 (5.1)	12 (14.5)	16 (9.9)
Acne	3 (3.8)	6 (7.2)	9 (5.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	21 (26.9)	20 (24.1)	41 (25.5)
Pyrexia	9 (11.5)	10 (12.0)	19 (11.8)
Fatigue	7 (9.0)	7 (8.4)	14 (8.7)
Injury, Poisoning, and Procedural Complications	14 (17.9)	13 (15.7)	27 (16.8)
Joint Sprain	4 (5.1)	0	4 (2.5)
Metabolism and Nutrition Disorders	9 (11.5)	10 (12.0)	19 (11.8)
Hypoglycaemia	4 (5.1)	4 (4.8)	8 (5.0)
Psychiatric Disorders	8 (10.3)	6 (7.2)	14 (8.7)
Ear and Labyrinth Disorders	4 (5.1)	8 (9.6)	12 (7.5)
Blood and Lymphatic System Disorders	5 (6.4)	5 (6.0)	10 (6.2)
Reproductive System and Breast Disorders	5 (6.4)	4 (4.8)	9 (5.6)
Renal and Urinary Disorders	4 (5.1)	4 (4.8)	8 (5.0)
Source: Table 14.3.1.2.1.2			
^a Preferred terms were provided only for adverse events that occurred in $\geq 5\%$ of subjects in either treatment group. A subject with multiple events within a system organ class or preferred term was counted only once within the system organ class or preferred term, respectively.			
^b CF exacerbations were coded as "cystic fibrosis lung."			
Patienten mit Nebenwirkungen die assoziierten waren mit der Studienmedikation ('by System Organ Class and Preferred Term) zu Woche 24 (basierend auf der Safety-Population)			

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Subjects With Any Related ^b Adverse Events	28 (35.9)	34 (41.0)	62 (38.5)
Gastrointestinal Disorders	10 (12.8)	10 (12.0)	20 (12.4)
Diarrhea	4 (5.1)	4 (4.8)	8 (5.0)
Nausea	3 (3.8)	1 (1.2)	4 (2.5)
Flatulence	3 (3.8)	0	3 (1.9)
Abdominal Pain	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Abdominal Pain Upper	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Abdominal Distension	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Feces Pale	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Frequent Bowel Movements	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gastritis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pancreatic Pseudocyst	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Steatorrhea	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Vomiting	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Investigations	8 (10.3)	9 (10.8)	17 (10.6)
Alanine Aminotransferase Increased	2 (2.6)	4 (4.8)	6 (3.7)
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (1.3)	4 (4.8)	5 (3.1)
Hepatic Enzyme Increased	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Forced Expiratory Volume Decreased	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Gamma-Glutamyltransferase Increased	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Blood Bilirubin Increased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Blood Glucose Decreased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
C-Reactive Protein Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram ST-T Change	1 (1.3)	0	1 (0.6)
International Normalised Ratio Increased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Monocyte Count Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pulmonary Function Test Decreased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Transaminases Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Weight Decreased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Weight Increased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Congenital, Familial, and Genetic Disorders	10 (12.8)	5 (6.0)	15 (9.3)
Cystic Fibrosis Lung ^c	10 (12.8)	5 (6.0)	15 (9.3)

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	8 (10.3)	7 (8.4)	15 (9.3)
Cough	5 (6.4)	1 (1.2)	6 (3.7)
Hemoptysis	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Nasal Congestion	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Productive Cough	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Respiratory Tract Congestion	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Sinus Congestion	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Oropharyngeal Pain	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Rales	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Epistaxis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Increased Viscosity of Bronchial Secretion	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Nasal Mucosal Disorder	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Paranasal Sinus Hypersecretion	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pleuritic Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pulmonary Embolism	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Rhinorrhea	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Sputum Discoloured	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	6 (7.7)	8 (9.6)	14 (8.7)
Rash	2 (2.6)	4 (4.8)	6 (3.7)
Pruritus	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Acne	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Alopecia	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Dermatitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Dry Skin	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Eczema	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erythema	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Hair Texture Abnormal	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Night Sweats	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Rosacea	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Nervous System Disorders	5 (6.4)	7 (8.4)	12 (7.5)
Headache	4 (5.1)	3 (3.6)	7 (4.3)
Migraine	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Sinus Headache	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Cognitive Disorder	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Dizziness	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Memory Impairment	0	1 (1.2)	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Infections and Infestations	2 (2.6)	5 (6.0)	7 (4.3)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (2.5)
Acute Sinusitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Oral Candidiasis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Rhinitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Tooth Infection	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Psychiatric Disorders	4 (5.1)	3 (3.6)	7 (4.3)
Abnormal Dreams	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Libido Decreased	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Affect Lability	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Affective Disorder	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Insomnia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Panic Attack	1 (1.3)	0	1 (0.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	3 (3.8)	3 (3.6)	6 (3.7)
Fatigue	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Non-cardiac Chest Pain	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pyrexia	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Hypoglycaemia	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Decreased Appetite	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Myalgia	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Arthralgia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Eye Disorders	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Conjunctival Hyperaemia	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Lacrimation Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Lymphadenopathy	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Ear and Labyrinth Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Tinnitus	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Hepatobiliary Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Cytolytic Hepatitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pregnancy, Puerperium, and Perinatal Conditions	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Abortion Spontaneous	0	1 (1.2)	1 (0.6)
System Organ Class Preferred Term^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Reproductive System and Breast Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Breast Mass	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Epididymitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Nipple Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Vascular Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Hypotension	0	1 (1.2)	1 (0.6)

Source: Table 14.3.1.4.1

^a If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once.

^b Related included either the possibly related or related to study drug categories.

^c CF exacerbations were coded as "cystic fibrosis lung."

Patienten mit Nebenwirkungen die assoziierten waren mit der Studienmedikation (by System Organ Class and Preferred Term) zu Woche 48 (basierend auf der Safety-Population)

System Organ Class Preferred Term*	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Infections and Infestations	3 (3.8)	6 (7.2)	9 (5.6)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (1.3)	4 (4.8)	5 (3.1)
Acute Sinusitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Oral Candidiasis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pharyngitis Streptococcal	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Rhinitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Sinusitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Tooth Infection	1 (1.3)	0	1 (0.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	4 (5.1)	3 (3.6)	7 (4.3)
Fatigue	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Non-cardiac Chest Pain	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Malaise	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pyrexia	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Psychiatric Disorders	4 (5.1)	3 (3.6)	7 (4.3)
Abnormal Dreams	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Libido Decreased	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Affect Lability	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Affective Disorder	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Insomnia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Panic Attack	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (2.6)	3 (3.6)	5 (3.1)
Hypoglycemia	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Decreased Appetite	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Hyperglycemia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	2 (2.6)	3 (3.6)	5 (3.1)
Myalgia	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Arthralgia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Back Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Eosinophilia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Lymph Node Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Lymphadenopathy	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Ear and Labyrinth Disorders	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Ear Discomfort	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Tinnitus	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Eye Disorders	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Conjunctival Hyperaemia	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Lacrimation Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Patienten mit Nebenwirkungen die assoziierten waren mit der Studienmedikation ('by System Organ Class and Preferred Term') zu Woche 48 (basierend auf der Safety-Population)			



System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Subjects With Any Related ^b Adverse Events	34 (43.6)	40 (48.2)	74 (46.0)
Investigations	11 (14.1)	13 (15.7)	24 (14.9)
Alanine Aminotransferase Increased	4 (5.1)	5 (6.0)	9 (5.6)
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (1.3)	5 (6.0)	6 (3.7)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Gamma-Glutamyltransferase Increased	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Hepatic Enzyme Increased	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Blood Bilirubin Increased	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Forced Expiratory Volume Decreased	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Blood Glucose Decreased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Blood Glucose Fluctuation	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Blood Lactate Dehydrogenase Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
C-Reactive Protein Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Electrocardiogram ST-T Change	1 (1.3)	0	1 (0.6)
International Normalised Ratio Increased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Monocyte Count Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Neutrophil Count Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pulmonary Function Test Decreased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Transaminases Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Weight Decreased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Weight Increased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
White Blood Cell Count Decreased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
White Blood Cell Count Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Gastrointestinal Disorders	10 (12.8)	12 (14.5)	22 (13.7)
Diarrhea	5 (6.4)	4 (4.8)	9 (5.6)
Nausea	4 (5.1)	1 (1.2)	5 (3.1)
Abdominal Pain	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (2.5)
Abdominal Pain Upper	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Flatulence	3 (3.8)	0	3 (1.9)
Vomiting	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Abdominal Distension	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Abdominal Pain Lower	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Constipation	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Dyspepsia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Feces Pale	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Frequent Bowel Movements	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gastritis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pancreatic Pseudocyst	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Steatorrhea	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Congenital, Familial and Genetic Disorders	12 (15.4)	5 (6.0)	17 (10.6)
Cystic Fibrosis Lung ^c	12 (15.4)	5 (6.0)	17 (10.6)

System Organ Class Preferred Term*	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	7 (9.0)	10 (12.0)	17 (10.6)
Rash	2 (2.6)	4 (4.8)	6 (3.7)
Pruritus	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Alopecia	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Eczema	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Acne	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Dermatitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Dry Skin	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Erythema	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Hair Texture Abnormal	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Night Sweats	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Rash Erythematous	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Rosacea	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	8 (10.3)	8 (9.6)	16 (9.9)
Cough	5 (6.4)	1 (1.2)	6 (3.7)
Hemoptysis	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Nasal Congestion	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Oropharyngeal Pain	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Productive Cough	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Respiratory Tract Congestion	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Sinus Congestion	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Rales	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Epistaxis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Increased Viscosity of Bronchial Secretion	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Nasal Mucosal Disorder	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Paranasal Sinus Hypersecretion	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pleuritic Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pulmonary Embolism	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Rhinorrhea	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Sputum Discoloured	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Nervous System Disorders	5 (6.4)	9 (10.8)	14 (8.7)
Headache	4 (5.1)	4 (4.8)	8 (5.0)
Dizziness	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Migraine	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Sinus Headache	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Cognitive Disorder	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Memory Impairment	0	1 (1.2)	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Infections and Infestations	3 (3.8)	6 (7.2)	9 (5.6)
Upper Respiratory Tract Infection	1 (1.3)	4 (4.8)	5 (3.1)
Acute Sinusitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Oral Candidiasis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pharyngitis Streptococcal	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Rhinitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Sinusitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Tooth Infection	1 (1.3)	0	1 (0.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	4 (5.1)	3 (3.6)	7 (4.3)
Fatigue	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Non-cardiac Chest Pain	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Malaise	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pyrexia	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Psychiatric Disorders	4 (5.1)	3 (3.6)	7 (4.3)
Abnormal Dreams	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Libido Decreased	2 (2.6)	0	2 (1.2)
Affect Lability	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Affective Disorder	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Insomnia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Panic Attack	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	2 (2.6)	3 (3.6)	5 (3.1)
Hypoglycemia	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Decreased Appetite	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Hyperglycemia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	2 (2.6)	3 (3.6)	5 (3.1)
Myalgia	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Arthralgia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Back Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Blood and Lymphatic System Disorders	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.9)
Eosinophilia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Lymph Node Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Lymphadenopathy	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Ear and Labyrinth Disorders	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Ear Discomfort	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Tinnitus	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Eye Disorders	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Conjunctival Hyperaemia	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Lacrimation Increased	1 (1.3)	0	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Renal and Urinary Disorders	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Calculus Ureteric	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Hematuria	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Cardiac Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Palpitations	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Hepatobiliary Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Cytolytic Hepatitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Medication Error	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Abortion Spontaneous	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Reproductive System and Breast Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Breast Mass	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Epididymitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gynaecomastia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Nipple Disorder	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Nipple Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Vascular Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Hypotension	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Source: Table 14.3.1.4.2			
^a If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once.			
^b Related included either the possibly related or related to study drug categories.			
^c CF exacerbations were coded as "cystic fibrosis lung."			
Ernste Nebenwirkungen nach 24 Wochen ('by System Organ Class and Preferred Term'; basierend auf der Safety-Population)			

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Subjects with Any Serious Adverse Events	24 (30.8)	16 (19.3)	40 (24.8)
Congenital, Familial, and Genetic Disorders	17 (21.8)	8 (9.6)	25 (15.5)
Cystic Fibrosis Lung ^b	17 (21.8)	8 (9.6)	25 (15.5)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	4 (5.1)	2 (2.4)	6 (3.7)
Hemoptysis	3 (3.8)	1 (1.2)	4 (2.5)
Cough	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pulmonary Embolism	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Infections and Infestations	2 (2.6)	1 (1.2)	3 (1.9)
Implant Site Infection	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Lung Infection Pseudomonal	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pneumonia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gastrointestinal Disorders	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Pancreatic Pseudocyst	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pancreatitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Investigations	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Hepatic Enzyme Increased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Weight Decreased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Hypoglycaemia	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Cardiac Disorders	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Atrioventricular Block Complete	1 (1.3)	0	1 (0.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Catheter Related Complication	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Immune System Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Anaphylactic Shock	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Musculoskeletal Chest Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pregnancy, Puerperium, and Perinatal Conditions	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Abortion Spontaneous	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Renal And Urinary Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Haematuria	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Iga Nephropathy	0	1 (1.2)	1 (0.6)

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Reproductive System and Breast Disorders	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Testicular Torsion	1 (1.3)	0	1 (0.6)

Source: [Table 14.3.2.1.1](#)

^a If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once.

^b CF exacerbations were coded as "cystic fibrosis lung."

Ernste Nebenwirkungen nach 48 Wochen ('by System Organ Class and Preferred Term'; basierend auf der Safety-Population)

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Subjects with Any Serious Adverse Events	33 (42.3)	20 (24.1)	53 (32.9)
Congenital, Familial, and Genetic Disorders	26 (33.3)	11 (13.3)	37 (23.0)
Cystic Fibrosis Lung ^b	26 (33.3)	11 (13.3)	37 (23.0)
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	5 (6.4)	3 (3.6)	8 (5.0)
Hemoptysis	4 (5.1)	1 (1.2)	5 (3.1)
Cough	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pleuritic Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pulmonary Embolism	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Respiratory Distress	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Respiratory Failure	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Infections and Infestations	2 (2.6)	4 (4.8)	6 (3.7)
Implant Site Infection	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Influenza	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Lung Infection Pseudomonal	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Myringitis Bullosa	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pneumonia	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Sinusitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Gastrointestinal Disorders	2 (2.6)	2 (2.4)	4 (2.5)
Gastroesophageal Reflux Disease	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Pancreatic Pseudocyst	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pancreatitis	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Vomiting	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Investigations	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Hepatic Enzyme Increased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Weight Decreased	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Metabolism and Nutrition Disorders	0	2 (2.4)	2 (1.2)
Hypoglycaemia	0	2 (2.4)	2 (1.2)
System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 78 n (%)	VX-770 N = 83 n (%)	Overall N = 161 n (%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Musculoskeletal Chest Pain	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pain in Extremity	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Renal and Urinary Disorders	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
Haematuria	0	1 (1.2)	1 (0.6)
IgA Nephropathy	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Nephrolithiasis	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Renal Colic	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Cardiac Disorders	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Atrioventricular Block Complete	1 (1.3)	0	1 (0.6)
General Disorders and Administration Site Conditions	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Catheter Related Complication	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Immune System Disorders	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Anaphylactic Shock	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including Cysts and Polyps)	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Cervix Carcinoma	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Pregnancy, Puerperium, and Perinatal Conditions	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Abortion Spontaneous	0	1 (1.2)	1 (0.6)
Reproductive System and Breast Disorders	1 (1.3)	0	1 (0.6)
Testicular Torsion	1 (1.3)	0	1 (0.6)

Source: Table 14.3.2.1.2

^a If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once.

^b CF exacerbations were coded as "cystic fibrosis lung."

		<u>Lebensbedrohliche Nebenwirkungen:</u> Während der Studie traten keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen auf.
22	Fazit der Autoren	
23	Abschließende Bewertung	1. Interne Validität (<i>risk of bias</i>): --- (bitte ankreuzen, wenn zutreffend) ja / unklar / nein ☒ ☐ adäquate Randomisierungssequenz (<i>adequate sequence generation</i>) ☒ ☐ verdeckte Zuordnung (<i>allocation concealment</i>) ☒ ☐ Verblindung (Behandler und Patienten) ☒ ☐ Verblindung (Auswerter) ☒ ☐ unvollständige Outcome-Daten begründet (<i>incomplete outcome data addressed</i>) ☒ ☐ selektives Berichten von Ergebnissen vermieden (<i>free of selective reporting</i>) ☒ ☐ Hinweis auf anderen Bias nicht vorhanden (<i>free of other bias</i>) sonstige methodische Probleme: (bitte erläutern) 2. Externe Validität / Übertragbarkeit: Begrenzt auf Patienten mit einer bestimmten Mutation (hier: G551D Mutation)

Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
VX-770-102	ja	ja	ja	ja	nein	ja [▲]	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell, ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Endpunkt:

Absolute Veränderung des Anteils des FEV1 (%) am erwarteten Normalwert bis Woche 24 relativ zum Ausgangswert.

Studie	Verzerrungspotenzi- al auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT- Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzi- al Endpunkt
VX-770-102	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials weiterer relevanter (sekundären/tertiären) Endpunkte:

Absolute Veränderung des FEV1 (%) relativ zum Ausgangswert bis Woche 48.

Studie	Verzerrungspotenzi- al auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT- Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzi- al Endpunkt
VX-770-102	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Respiratorische Symptome innerhalb der Wochen 24 und 48 anhand des revidierten CF –Fragebogen (CFQ-R)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-102	niedrig	ja	unklar	nein	nein	niedrig

▲ aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Lebensqualität anhand des EQ-5D zu Woche 24 und 48

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-102	niedrig	ja	unklar▲	nein	nein	niedrig

▲ aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Ereignisfreies Intervall bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb der 24 und 48 Wochen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-102	niedrig	ja	unklar▲	nein	nein	niedrig

▲ aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Pulmonale Exazerbation die zu einer Krankenhauseinweisung (zu Woche 24 und 48)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-102	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Pulmonale Exazerbation die zu einer intravenösen Gabe von Antibiotika führten (zu Woche 24 und 48)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-102	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Absolute Gewichtsveränderung relativ zum Ausgangswert (Woche 24 und 48)¹

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-102	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

¹ inklusive der z-Werte

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

AG 35a

**Indikation: Mukoviszidose (zystische
Fibrose)**

**Datenextraktion und Bewertung der Studie
VX08-770-103**

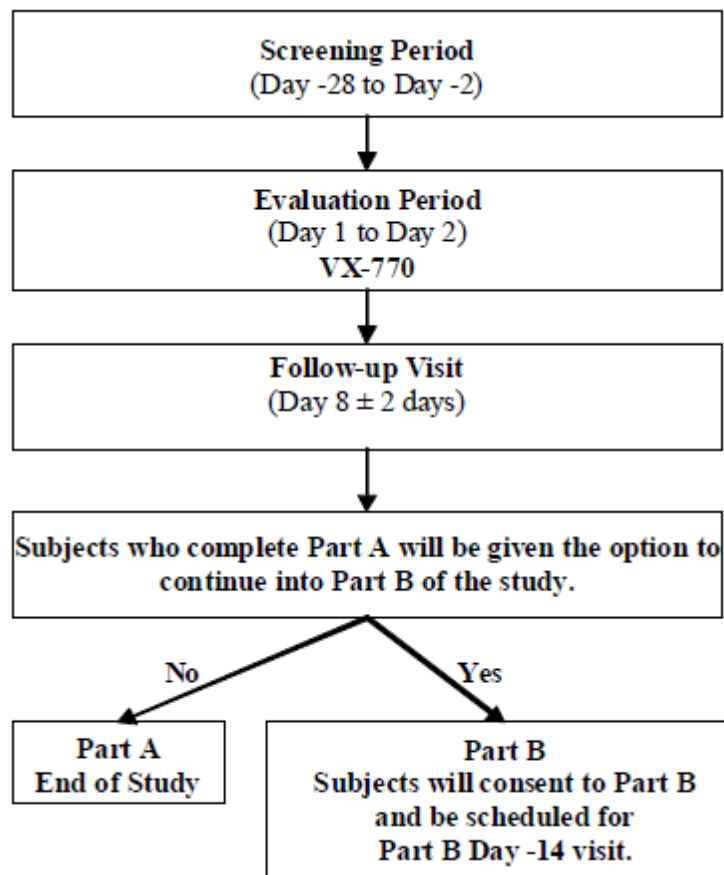
Nr.	Feld	Allgemeine Angaben
1	Quelle	Protocol VX08-770-103 EudraCT Number: 2008-007479-26 <u>Studientitel:</u> A Phase 3, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of VX-770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation
2	Studientyp	Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen): ☒ Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe ☐ Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe ☐ Therapiestudie mit Vergleichen aus früherer Zeit und / oder anderem Ort (z.B. historische Kontrollen) ☐ Fall-Kontroll-Studie ☐ Therapiestudie ohne (unabhängige) Vergleichsgruppe (inkl. „Vorher-Nachher-Studien“) ☐ Fallserie ☐ Fallbericht / Kasuistik (case report) ☐ Nicht eindeutig zuzuordnen (ggf. Beschreibung mittels Originaltext): Details zum Studiendesign: Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte, Parallelgruppen, 2-teilige Phase III Studie, in der orales VX-770 bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) zwischen 6 und 11 Jahren und einer <i>G551D-CFTR</i> Mutation auf mind. 1 Allel untersucht wurde. <u>Teil B:</u> Eine vorläufige Analyse der Ergebnisse aus Teil A wurde durchgeführt um die Dosierung für Teil B zu bestätigen, die in Teil B anschließend verabreicht wurde. → Weitere Informationen zu dem Studiendesign sind in Feld 14 zu finden.

3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen nach Verfahrensordnung (bitte ankreuzen): ☒ Ib: Randomisierte klinische Studien ☐ IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien ☐ III: Retrospektiv vergleichende Studien ☐ IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien ☐ V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Kontext der Studie / Interessenkonflikte	Sponsor: Vertex Pharmaceuticals Incorporated; 130 Waverly Street; Cambridge, Massachusetts 02139-4242
5	Indikation	Mukoviszidose (zystische Fibrose)
6	Zielsetzung	Teil A • <u>Primäre Zielsetzung:</u> Evaluation der Pharmakokinetik einer Einzeldosierung von oral verabreichtem VX-770 bei Patienten mit CF zwischen 6 und 11 Jahren. • <u>Sekundäre Zielsetzung:</u> - o Untersuchung der Pharmakokinetik von VX-770 Metaboliten M1 und M6, wenn möglich, nach einer Gabe einer Einzeldosierung von oralem VX-770 bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF die eine <i>G551D-CFTR</i> Mutation auf mind. 1 Allel haben. - o Evaluation der Sicherheit einer Einzeldosierung des oralen VX-770 bei Patienten zwischen 6-11 Jahren mit CF die eine <i>G551D-CFTR</i> Mutation auf mind. 1 Allel haben. Teil B: • <u>Primäre Zielsetzung:</u> Evaluation der Wirksamkeit von von VX-770 nach 24 Wochen bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF die eine <i>G551D-CFTR</i> Mutation auf mind. 1 Allel haben. • <u>Sekundäre Zielsetzung:</u> - o Evaluation der Sicherheit von VX-770 nach 24 und 48 Wochen bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF die eine <i>G551D-CFTR</i> Mutation auf mind. 1 Allel haben. - o Evaluation der Wirksamkeit von von VX-770 nach 48 Wochen bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF die eine <i>G551D-CFTR</i> Mutation auf mind. 1 Allel haben. - o <u>Tertiäre Zielsetzung:</u> Untersuchung der Pharmakokinetik von VX-770 Metaboliten M1 und M6, wenn möglich, nach einer Gabe einer Mehrfachdosierung von oralem VX-770 bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF die eine <i>G551D-CFTR</i> Mutation auf mind. 1

		Alle haben. • <u>Weitere Zielsetzungen:</u> Bestimmung der Machbarkeit eines 'multiple breath washout (MBW)'-Testens während einer interventionellen Studie bei jungen Kindern.
Methodik		
7	Ein- und Ausschlusskriterien	Die Studie schloss Patienten zwischen 6 und 11 Jahren ein mit einem FEV1 von 40 bis 105 % (inklusive) des geschätzten Standardwertes für das jeweilige Alter, Geschlecht und die Körpergröße (Knudson Standards) und einem Gewicht ≥ 15 kg zum Zeitpunkt des Screenings ein. Alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien waren im Allgemeinen ähnlich zu der Studie 102 (siehe für die detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien Extraktionsbogen zu Studie 102).¹ ¹ Für die detaillierte Auflistung aller Ein- und Ausschlusskriterien vgl. S. 38 ff. des Studienberichtes
8	Prüfintervention	VX-770 (Ivacaftor) als Einzeldosierung 100 mg in Teil A. VX-770 (Ivacaftor) 150 mg alle 12 Stunden, oral über einen Zeitraum von 48 Wochen in Teil B. Dabei wurde den Patienten empfohlen, die Tablette 30 Minuten nach der Einnahme einer fettreichen Mahlzeit/Snack und die Studienmedikation möglichst zum selben Zeitpunkt einzunehmen. <u>Kommentar:</u> <i>Begleitmedikation:</i> Im Rahmen der Studie, bestand die Möglichkeit zeitgleich zu der Therapie mit Ivacaftor bestehende Medikationen weiterzuführen mit Ziel der Symptomkontrolle. Die Vorgaben für bestehende Behandlungsregimen lauteten wie folgt: • 'Subjects who were on inhaled cycling antibiotics should have taken their antibiotic in 28-day-on/28-day-off cycles.' • 'Subjects who used inhaled antibiotics without cycling should have continued their regimen as usual.' • 'Subjects who alternated 2 different antibiotics monthly should have continued alternating their antibiotics as usual.' <i>'Use of short-acting and long-acting bronchodilators was to have been collected and documented in the source documents for each subject. Subjects who were taking a bronchodilator must have had their spirometry assessments performed according to the guidelines.'</i> <i>Modifikation oder Unterbrechung der Studienmedikation:</i> Eine Modifikation bezüglich der Dosierung der Studienmedikation war nicht erlaubt. Falls eine Änderung der Dosierung erfolgen musste - aufgrund einer Nebenwirkung oder Einnahme einer unerlaubten Medikation - wurde in Diskussion mit dem medizinischen Beobachter ggf. eine Beendigung der Studie in Betracht gezogen.

		<i>Unerlaubte Medikationen:</i> Patienten mussten die Einnahme von allen CYP3A4 Inhibitoren und Induktoren, inklusive pflanzliche Arzneimittel, und Grapefruitprodukten mindestens 14 Tage vor dem ersten Tag des Teil A der Studie und vor dem ersten Tag des Teil B der Studie beenden. Patienten durften diese Mittel nicht bis zum Ende der Evaluationsperiode von Teil A <u>oder</u> bis Teil B zu Woche 48 <u>oder</u>, wenn möglich, bis zum 'Early Termination Visit' anwenden. Die Anwendung der Inhalation hyperosmolarer Kochsalzlösung war nicht erlaubt.
9	Vergleich intervention(en)	Placebo 150mg alle 12 Stunden (oral) über einen Zeitraum von 48 Wochen in Teil B.
10	Prüfzentren	Diese Studie wurde in 24 Zentren in Nord-Amerika, Europa und Australien durchgeführt. Zwei Zentren (1 Zentrum in Nord-Amerika und 1 Zentrum in Europa) nahmen an der MBW Substudie teil.
11	Randomisierung	Teil A: <i>'subjects were considered enrolled when they met all eligibility criteria and the Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS) was contacted for dispensation of study drug.'</i> Teil B: Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 innerhalb der FEV1% Strata (<70%, 70% bis 90% [inklusive], und >90%) randomisiert. Das Ergebnis des FEV1% am Tag -14 wurde dabei genutzt um das FEV1 Stratum zu bestimmen. Der Randomisierungscode wurde von Vertex generiert. Um die Integrität der Verblindung zu gewährleisten, wurden 2 Biostatistiker in dem Randomisierungsprozess eingeschlossen: ein mit der Studie assoziierter Studienbiostatistiker, welcher verblindet gegenüber dem Behandlungscode war, und ein unverblindeter Biostatistiker, ohne Assoziation zur Studie. Der mit der Studie assoziierte Biostatistiker erstellte die Randomisierungsspezifikation und Dummy-Randomisierungscode. Dieser wurde durch den nicht verblindeten Biostatistiker geprüft wurde. Nach der Überprüfung, erzeugte der unverblindete Biostatistiker die finale Randomisierungsliste, die an das Interactive Voice Response System (IVRS)/Interactive Web Response System (IWRS) weitergeleitet wurde.
12	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Vgl. Feld 11: Maskierung der Randomisierung erfolgte mit Hilfe des IVRS/IWRS System (Teil A und B).
13	Verblindung der Behandlung	Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)? ☐ Nein, offene Behandlung ☐ Patienten verblindet ☐ Behandler verblindet ☒ Patienten und Behandler verblindet (nur für Teil B zutreffend) ☒ Auswerter verblindet (nur für Teil B zutreffend)

		☐ Verblindung unklar Kommentar: Alle Beteiligten waren verblindet bis auf: • Any site personnel for whom this information was important to ensure the safety of the subject, in the event of a life-threatening medical emergency • Any site personnel for whom this information was important to ensure the safety of the subject and their fetus in the event of a pregnancy • Vertex Global Patient Safety and Regulatory Affairs personnel to satisfy SAE processing regulations, • Unblinded statistician preparing the final (production) randomization list who was not part of the study team, • IVRS/IWRS vendor, • Vertex Clinical Supply Chain, • DMC, and • Vendor preparing the unblinded analyses for the DMC. Sweat chloride laboratory personnel, and the monitor who was reviewing the sweat chloride results, were unblinded to the sweat chloride results but remained blinded to treatment assignment. Vertex Drug Metabolism and Pharmacokinetics laboratory personnel or designee were unblinded to the bioanalysis results but remained blinded to treatment assignment to enable the assay of PK samples. A clinical pharmacologist not involved in the conduct of the study reviewed the bioanalysis results on an ongoing basis, but remained blinded to the subject's identity (i.e., unique subject number and treatment assignment) in the clinical database. A database lock and subsequent analysis were conducted based on the data from the first 24 weeks of treatment, while the double-blinded extension period from Week 25 through Week 48 remained ongoing. To maintain the integrity of the study, Vertex personnel who became unblinded to the treatment assignment to analyze and report the Week 24 data were replaced during the extension period from the time of unblinding until the lock of the Week 48 database.
14	Beobachtungsdauer	<u>Teil A beinhaltete folgende Perioden:</u> • Screening-Periode: Tag -28 bis -2 • Evaluations-Periode: Tag 1 bis 2 • Follow-up Visit: Tag 8 $\pm$ 2 Tage, nach der Dosis von VX-770 Alle Patienten die in Teil A der Studie teilnahmen, hatten die Option auch an Teil B teilzunehmen.



Teil B beinhaltete folgende Perioden:

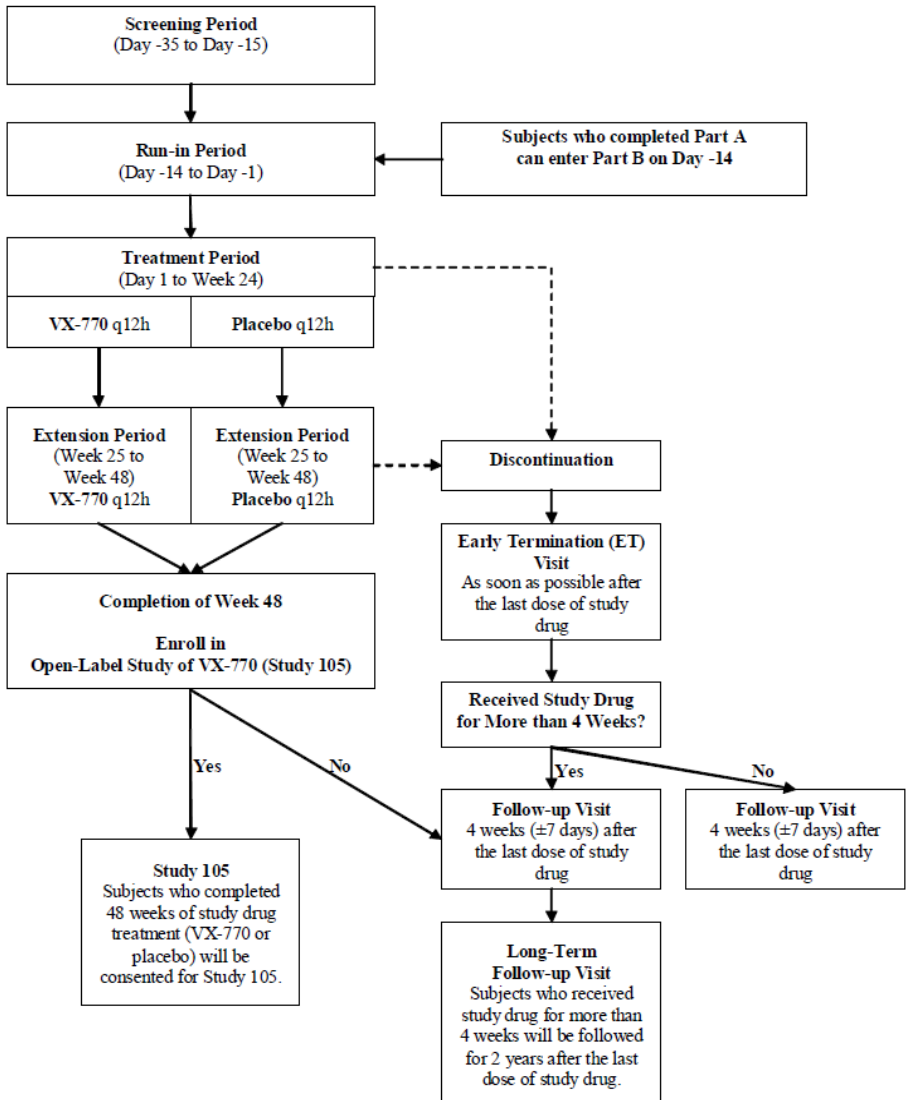
- Screeningperiode: Tag -35 bis -15
- Run-in Periode: Tag -14 bis -1 relative zu der ersten Dosis der Studienmedikation (VX-770 oder Placebo)
- Behandlungsperiode: Tag 1 (erste Dosis der Studienmedikation) bis Woche 24
- Verlängerungsperiode mit Behandlung: Woche 25 bis Woche 48

Alle Patienten die die Behandlungsperiode beendet hatten, kamen in die Verlängerungsphase der Studie (48 Wochen)

Alle Patienten, die die Verlängerungsphase (bis 48 Wochen) durchlaufen hatten, bekamen die Möglichkeit an der offenen Erweiterungsphase (96 Wochen) teilzunehmen.

Patienten, die nicht an der offenen Erweiterungsphase teilnahmen, wurden aufgefordert an der Verlaufskontrolle teilzunehmen (4 Wochen [±7 Tage] nach der letzten Studienmedikation) und wurden bis zu zwei Jahren weiterbeobachtet (nach der letzten Studienmedikation → Langzeit-Verlaufskontrolle).

Patienten die frühzeitig die Behandlung abbrachen, wurden aufgefordert den 'Early Termination Visit' und die Verlaufskontrolle (4 Wochen) wahrzunehmen. Zusätzlich, wurden alle Patienten die mind. 4 Wochen eine Studienmedikation bekommen hatten, bis zu 2 Jahren nachbeobachtet

		(Langzeit-Verlaufskontrolle).  Kommentar: Es wurden während des Studienverlaufs, 6 Protokollveränderungen durchgeführt:
15	Erhebung der primären Zielkriterien	primäres Zielkriterium für den Studienteil B (basierend auf FAS): - Absolute Veränderung der Lungenfunktion anhand des FEV1 % am erwarteten Normalwert bis Woche 24 relativ zum Ausgangswert. <u>Unterstützende Analysen zum primären Endpunkt:</u> Die primäre Analyse wurde für die PPS wiederholt, jedoch keine weiteren Sensitivitätsanalysen gemacht. <u>Subgruppenanalysen des primären Endpunktes:</u> Identische Durchführung wie bei der primären Endpunktbewertung für die folgenden Subgruppen (keine Sensitivitätsanalysen): - FEV1 zu Beginn (<70%, 70% bis 90% [inklusive], >90%, und

		≤90%) ▪ Geschlecht (weiblich und männlich) ▪ Geografische Region (Nord-Amerika, Europa, Australien) Auch hier, alle Subgruppen Analysen auf Basis des FAS. <u>Kommentar:</u> Es wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Robustheit des primären Endpunktes durchgeführt [<i>Different variance-covariance matrices in MMRM; Nonparametric analysis; Analysis of covariance (ANCOVA)</i>] Es wurden keine Imputationen gemacht für 'missing data'. Allerdings wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um das Ausmaß des Effektes fehlender Daten zu beurteilen (<i>LOCF-based analysis, Worst-case based analysis, Dropout reason-based imputation analysis, Modeling the pattern of missing data</i>). Sowohl bei den Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt als auch bei den Sensitivitätsanalysen zu den fehlenden Daten, sorgte ein abweichendes Ergebnis für eine Überprüfung und Diskussion des Effektes.
16	Erhebung der sekundären Zielkriterien	sekundäre Hauptzielkriterien für den <u>Studienteil B</u> <u>Hinweis:</u> Die Ergebnisse der folgenden sekundären Zielkriterien finden sich im Datenextraktionsbogen in den Feldern 20 und 21. • Absolute Veränderung zum Ausgangswert in dem revidierten CF – Fragebogen (CFQ-R) (Woche 24 war der Hauptendpunkt; aber auch Woche 48 untersucht) • Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zum Ausgangswert (Woche 24 war der Hauptendpunkt; Woche 48 auch untersucht) • Absolute Gewichtsveränderung relativ zum Ausgangswert (Woche 24 und 48) • Absolute Veränderung des FEV1% zu Woche 48 relativ zum Ausgangswert • Ereignisfreies Intervall bis zur ersten pulmonalen Exazerbationen (Woche 24 und 48) (<u>Hinweis:</u> Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.) • Ereignisfreies Intervall bis zur ersten pulmonalen Exazerbationen die zu einer Krankenhauseinweisung führen (Woche 24 und 48) (<u>Hinweis:</u> Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.) • Ereignisfreies Intervall bis zur ersten pulmonalen Exazerbationen die zu einer i.v. Gabe von Antibiotika führen (Woche 24 und 48) (<u>Hinweis:</u> Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.) • Ereignisfreies Intervall bis zum ersten sinopulmonalen Anzeichen/Symptom (Woche 24 und 48) (<u>Hinweis:</u> Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.) • Ereignisfreies Intervall bis zum ersten sinopulmonalen Anzeichen/Symptom, die zu einer Krankenhauseinweisung führen (<u>Hinweis:</u> Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.)

	• Ereignisfreies Intervall bis zum ersten sinopulmonalen Anzeichen/Symptom, die zu einer i.v. Antibiotikagabe führen (<i>Hinweis: Dieser Endpunkt ist in der Studie unter tertiäre Endpunkten gelistet.</i>) • Sicherheit [basierend auf 'safety analysis set'(SAS)]: Inzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. - o <u>Supportive Analysen zu den sekundären Hauptzielkriterien:</u> Die primäre Analyse wurde für die 'per protocol set (PPS)' wiederholt, jedoch keine weiteren Sensitivitätsanalysen gemacht. (<i>Hinweis: Keine separate Darstellung der Ergebnisse</i>) - o <u>Subgruppenanalysen der sekundären Hauptzielkriterien:</u> Identische Durchführung wie bei der sekundären Endpunktbewertung für die folgenden Subgruppen (keine Sensitivitätsanalysen): ▪ FEV1 zu Beginn (<70%, 70% bis 90% [inklusive], >90%, und ≤90%) ▪ Geschlecht (weiblich und männlich) ▪ Geografische Region (Nord-Amerika, Europa, Australien) <u>Hinweis:</u> Die Ergebnisse der folgenden Zielkriterien tertiären und weiteren Endpunkte werden im Datenextraktionsbogen in Feld 20 <u>nicht</u> dargestellt: <u>tertiäre Zielkriterien, die für eine Ergebnisdarstellung nicht unter den sek. EP aufgelistet sind (nur für FAS):</u> • Rückgang des FEV1 (L) zu Woche 24 und 48 • Absolute Veränderung der Sauerstoffsättigung relativ zum Ausgangswert zu Woche 24 und 48 • Ambulante Krankenbesuche aufgrund von ZF-assoziierten Komplikationen zu Woche 24 und 48 ----- weitere Zielkriterien (zu Woche 24 und 48; keine Sensitivitätsanalysen): • FEV1: - o Absolute change in FEV1 (L) from baseline - o Relative change in FEV1 (%) from baseline - o Relative change in percent predicted FEV1 from baseline • FVC: - o Absolute change in FVC (L) from baseline - o Relative change in FVC (%) from baseline - o Absolute change in percent predicted FVC from baseline - o Relative change in percent predicted FVC from baseline • FEF25-75%: - o Absolute change in FEF25-75% (L/sec) from baseline - o Relative change in FEF25-75% (%) from baseline - o Absolute change in percent predicted FEF25-75% from baseline - o Relative change in percent predicted FEF25-75% from baseline • FEV1/FVC: - o Absolute change in FEV1/FVC from baseline - o Relative change in FEV1/FVC (%) from baseline - o Absolute change in percent predicted FEV1/FVC from baseline - o Relative change in percent predicted FEV1/FVC from baseline <u>Kommentar:</u> Alle Analysen basieren primär auf der FAS bzw. Safety-Population. Abweichend basiert der sekundäre Endpunkt „Veränderung des
--	--

		Körpergewichtes“ auf der PPS. Allgemein wurden zu dem primären und den sekundären Zielparametern Analysen bei der PPS durchgeführt. Es wurden hinsichtlich der Robustheit der primären Analyse zur Gewichtsveränderung nach 24 Wochen (sekundäres Hauptzielkriterien) Sensitivitätsanalysen durchgeführt (<i>Weight, adjusted for age and sex, was analyzed as weight-for-age z-scores. Weight-for-age z-scores were calculated by using Centers for Disease Control and Prevention (CDC) growth charts; Body mass index (BMI) (kg/m²); BMI, adjusted for age and sex, was analyzed as BMI-for-age z-scores. The calculation of BMI-for-age z-score is similar to that of weight-for-age z-score (using the CDC growth charts).</i>
17	Anzahl der einzuschließenden Patienten pro Gruppe	Fallzahl- / Powerberechnung durchgeführt? ☐ ja ☒ nein^{1,2} ☐ keine Angabe ¹ Part A, enrollment was planned for a minimum of 8 subjects (with at least 3 of the 8 subjects 6 to 8 years of age). For Part A, no formal sample size calculations were performed, but the sample size chosen in the Evaluation Period was deemed adequate to meet the PK objectives of this study. ² In Part B, a minimum of 30 subjects (some of whom may have completed Part A), with a minimum of 20 subjects randomized in Part B having a Day -14 FEV1 of $\leq 90\%$ of the predicted value. The sample size of a minimum of 30 subjects to be enrolled in Part B was based on the availability of the subject population and not on any statistical consideration. Therefore, the study was not powered to detect a significant treatment effect. In the Part B MBW sub study, the expected enrollment was approximately 8 subjects. This sample size was determined based on the expected availability of the subject population at these 2 sites. The aim of the study was to collect efficacy and safety data for subjects 6 to 11 years of age, and to investigate the comparability of the treatment effect observed in this age group with that obtained in Study 102. Based on data from the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry and estimates of the number of subjects with the G511D mutation in Europe, 30 subjects represents approximately 35% of eligible subjects with CF with mild or moderate lung disease in North America, Europe, and Australasia, aged 6 to 11 years who have the G551D mutation on at least 1 allele. (However, it should be noted that because the centers participating in this study were a subset of the centers in the CF registry, the sample size of 30 subjects represents a higher proportion [$>35\%$] of eligible subjects.).
18	Statistische Auswertung	Angaben zur statistischen Auswertung: ☒ ITT-Analyse mit LOCF-Methode (<i>last observation carried forward</i>)¹ (<u>nur</u> in Teil B) ☒ per-Protokoll-Analyse (zusätzlich, hier im Bogen <u>nicht</u> dargestellt) ☒ direkter Vergleich der Behandlungsgruppen (<u>nur</u> in Teil B) ☒ Umgang mit fehlenden Daten (missings) beschrieben² ☒ präspezifizierte Subgruppenanalysen³ ☐ Interaktionstests

		x vorgesehene statistische Auswertung hinreichend beschrieben ¹ FAS= Alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Zuteilung der Behandlung 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. ² Missing postbaseline values were not imputed for efficacy analysis conducted using a mixed-effects model for repeated measure (MMRM) or linear mixed effects (LME) methods, which made use of all available data even if a subject had missing data at some postbaseline visits. For some endpoints, sensitivity analysis was conducted. In these cases, missing postbaseline values were imputed using the last observation carried forward (LOCF), 'worst-case imputation approach', and 'dropout reason-based imputation approach'. ³ Vgl. Angaben in Feld 15 und 16.
		Ergebnisse
19	Patientencharakteristika und -fluss	Patientencharakteristika und Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen: X Charakteristika der Behandlungsgruppen dargestellt X relevante Unterschiede zwischen den Gruppen beschrieben Wesentliche allgemeine Patientencharakteristika: • Insgesamt 52 Patienten (26:26 Verteilung) in der Studie eingeschlossen • mittleres Alter der Patienten ca. 9 Jahre • ca. 48% der Patienten männlich; ca. 52% der Patienten weiblich • ca 87% Kaukasier • ca. 52% aus Nord-Amerika; ca. 21% aus Europa; ca. 27% aus Australien • mittleres Gewicht ca. 31 kg • mittlere Chloridkonzentration im Schweiß ca. 105 mmol/L • mittleres FEV1 (%): 84% Patientenfluss und Studienausscheider ('drop outs'): X Studienausscheider (nach Randomisierung) dokumentiert bzw. plausibel beschrieben⁴ X Umgang mit Studienausscheidern in der Analyse begründet⁴ ☐ bei fehlender ITT-Analyse: Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Studienausscheidern und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten ⁴ Dropout reason-based imputation analysis: Missing measurements were imputed as the smallest post-baseline percent predicted FEV1 observation for subjects who terminated from treatment prior to the end of the analysis period for any of the following discontinuation reasons: adverse event, noncompliance with study procedures, death, physician decision, and required prohibited medication. Missing

		values were imputed using LOCF methodology for all other subjects with missing measurements. Results were analyzed using ANCOVA as defined for LOCF-based analysis.
20	Ergebnisse	Darstellung der Ergebnisse (primäre Zielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf <u>Studienteil B</u> und dem FAS; Analysen zu PPS durchgeführt, jedoch hier nicht wiedergegeben): <u>Hinweis:</u> Falls Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen abweichen, werden diese separat dargestellt. <u>Absolute Veränderung des FEV1 (%) relativ zum Ausgangswert nach 24 Wochen:</u> 0.1275 (Placebo; N=25) vs. 12.5787 (VX-770; N=26); Differenz: 12.4511 (95%KI: 6.5627, 18.3395; $p < 0.0001$). ----- Darstellung der Ergebnisse (sekundäre Hauptzielkriterien) mit Angabe von Konfidenzintervallen (basierend auf <u>Studienteil B</u> und dem FAS; wiederholte Analysen bei PPS aber hier nicht wiedergegeben): <u>Absolute Veränderung zum Ausgangswert anhand des revidierten CF –Fragebogen (CFQ-R):</u> <u>Punktzahl CFQ-R Atmungs-Domäne zu Woche 24:</u> 0.25 (Placebo; N=25) vs. 6.31 (VX-770; N=26); Differenz: 6.06 (95%KI: -1.41, 13.53; $p = 0.1092$) → für Fragebogen Version: 'Children ages 6 to 11 years'. -1.05 (Placebo; N=25) vs. 4.88 (VX-770; N=26); Differenz: 5.93 (95%KI: 0.50-11.36; $p = 0.0330$) → für Fragebogen Version: 'Parents/Caregivers'. <u>Punktzahl CRQ-R Atmungs-Domäne zu Woche 48:</u> 1.00 (Placebo; N=25) vs. 6.06 (VX-770; N=26); Differenz: 5.06 (95%KI: -1.64, 11.76; $p = 0.1354$) → für Fragebogen Version: 'Children ages 6 to 11 years'. -1.19 (Placebo; N=25) vs. 3.69 (VX-770; N=26); Differenz: 4.88 (95%KI: -0.44-10.20; $p = 0.0713$) → für Fragebogen Version: 'Parents/Caregivers'. <u>Absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß relativ zum Ausgangswert:</u> <u>Zu Woche 24:</u> -1.21 (Placebo; N=23) vs. -55.53 (VX-770; N=23); Differenz: -54.32 (95%KI: - (-61.83, -46.82; $p < 0.0001$) <u>Zu Woche 48:</u> -2.57 (Placebo; N=23) vs. -56.04 (VX-770; N=23); Differenz: -53.47 (95%KI: - (-60.92, -46.02; $p < 0.0001$) <u>Absolute Gewichtsveränderung relativ zum Ausgangswert:</u> Nach 24 Wochen: 1.79 (Placebo; N=26) vs. 3.69 (VX-770; N=26); Differenz: 1.90 (95%KI: 0.86, 2.94; $p = 0.0004$) Nach 48 Wochen: 3.08 (Placebo; N=26) vs. 5.85 (VX-770; N=26); Differenz: 2.77 (95%KI: 1.31, 4.23; $p = 0.0002$) <u>Sensitivitätsanalysen:</u> - Nach Alter und Geschlecht normierte z-Werte des

Körpergewichts:

Zu Woche 24: 0.0083 (Placebo; N=26) vs. 0.2812 (VX-770; N=26); Differenz: 0.2730 (95%KI: 0.1508, 0.3951; p<0.0001)

Zu Woche 48: -0.0931 (Placebo; N=26) vs. 0.2942 (VX-770; N=26); Differenz: 0.3873 (95%KI: 0.2406, 0.5340; p<0.0001)

- **Absolute Veränderung des BMI (kg/m²) relativ zum Ausgangswert**

Zu Woche 24: 0.22 (Placebo; N=26) vs. 1.03 (VX-770; N=26); Differenz: 0.81 (95%KI: 0.34, 1.28; p=0.0008)

Zu Woche 48: 0.25 (Placebo; N=26) vs. 1.34 (VX-770; N=26); Differenz: 1.09 (95%KI: 0.51, 1.67; p=0.0003)

- o **Sensitivitätsanalysen:**

- Nach Alter und Geschlecht normierte z-Werte des BMI:

Zu Woche 24: -0.0330 (Placebo; N=26) vs. 0.3046 (VX-770; N=26); Differenz: 0.3376 (95%KI: 0.1607, 0.5144; p=0.0002)

Zu Woche 48: -0.1755 (Placebo; N=26) vs. 0.2788 (VX-770; N=26); Differenz: 0.4543 (95%KI: 0.2575, 0.6511; p<0.0001)

- **Absolute Veränderung des FEV1% zu Woche 48 relativ zum Ausgangswert:**

- o 0.6761 (Placebo; N=25) vs. 10.6691 (VX-770; N=26); Differenz: 9.9930 (95%KI: 4.5214, 15.4645; p=0.0006).

- **Absolute Veränderung des FEV1 % relativ zum Ausgangswert im Studienverlauf bis zu Woche 48:**

Visit or Time Period	Treatment Group	Sample Statistics		Absolute Change From Baseline ^a		Treatment Effect (VX-770 vs. Placebo)	
		n	Mean	n	LS Mean	Difference (95% CI)	P value ^b
Baseline	Placebo	25	83.0067	--	--	--	--
	VX-770	26	84.7272	--	--	--	--
Day 15	Placebo	25	83.4174	25	0.1597	--	--
	VX-770	26	97.8125	26	13.2902	13.1304 (6.1504, 20.1105)	0.0004
Week 8	Placebo	24	80.3785	24	-1.8633	--	--
	VX-770	26	96.5707	26	12.0484	13.9117 (6.3254, 21.4980)	0.0006
Week 16	Placebo	24	83.1851	24	0.8587	--	--
	VX-770	26	97.5656	26	13.0434	12.1847 (5.9099, 18.4595)	0.0003
Week 24	Placebo	23	83.0757	23	-0.7387	--	--
	VX-770	26	97.9219	26	13.3997	14.1383 (7.3235, 20.9532)	0.0001
Week 32	Placebo	22	82.4108	22	-0.3740	--	--
	VX-770	26	96.7843	26	12.2621	12.6361 (6.1055, 19.1667)	0.0003
Week 40	Placebo	22	84.6959	22	0.4829	--	--
	VX-770	26	91.6794	26	7.1571	6.6742 (0.1373, 13.2111)	0.0456
Week 48	Placebo	22	83.5534	22	-0.7155	--	--
	VX-770	26	94.9129	26	10.3907	11.1062 (4.4015, 17.8108)	0.0017
Overall postbaseline through Week 48	Placebo	25	82.9396	25	-0.3129	--	--
	VX-770	26	96.1782	26	11.6559	11.9688 (6.3928, 17.5448)	<0.0001

Ergebnisse der Subgruppenanalysen:

Treatment Difference Versus Placebo (95%CI)/P Value						
Sex		Percent Predicted FEV ₁ Severity at Baseline*			Geographic Region	
		≥70% to	<90%	>90%	North America	Europe
FAS						
N = 26:26		N = 17:10	N = 16:14	N = 10:11	N = 12:14	N = 6:5
(VX-770; placebo) ^b		(VX-770; placebo) ^b	(VX-770; placebo) ^b	(VX-770; placebo) ^b	(VX-770; placebo) ^b	(VX-770; placebo) ^b
Absolute change from baseline in percent predicted FEV ₁ , by MMRM, Week 24 (%)						
12.4511		9.3360	14.8877	6.8926	5.7689	4.1553
(6.5627, 18.3395)/		(-3.1346, 21.7866)	(7.2797, 22.4956)	(-3.7678, 17.5530)	(-2.5751, 14.1129)	(-3.7099, 12.0204)
<0.0001		/0.1322	/0.0004	/0.1920	/0.1661	/0.2695
Absolute change from baseline in weight (kg), by LMM, Week 24 (kg)						
1.90		1.29	1.41	2.59	2.18	2.11
(0.86, 2.94)		(-0.22, 3.07)	(0.34, 2.48)	(0.52, 4.66)	(0.43, 3.92)	(0.60, 3.62)
/0.0004		/0.0041	/0.0102	/0.0149	/0.0151	/0.0072
Absolute change in sweat chloride from baseline, by MMRM, Week 24 (mmol/L)						
-54.32		-50.24	-51.05	-68.97	-61.96	-54.20
(-61.83, -46.82)		(-66.58, -38.89)	(-62.15, -39.95)	(-77.79, -60.15)	(-70.47, -53.45)	(-75.16, -33.24)
/0.0001		/0.0001	/0.0001	/0.0001	/0.0001	/0.0002

		<table><tr><th colspan="2">Treatment Difference Versus Placebo (95%CI)/P Value</th><th colspan="2">Geographic Region</th></tr><tr><th>Sex</th><th>Percent Predicted FEV₁ Severity at Baseline^a</th><th colspan="2">Geographic Region</th></tr><tr><td colspan="4">Absolute change from baseline in CFQ-R (child version) respiratory domain score, by MMRM, Week 24 (points)</td></tr><tr><td>6.06</td><td>6.29</td><td>5.88</td><td>9.27</td></tr><tr><td>(-1.41, 13.53)</td><td>(-6.33, 18.92)</td><td>(-6.95, 18.71)</td><td>(-4.22, 22.75)</td></tr><tr><td>/0.1092</td><td>/0.3109</td><td>/0.3528</td><td>/0.1636</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>7.32</td><td>-1.98</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>(-3.77, 18.41)</td><td>(-10.21, 6.25)</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>/0.1869</td><td>/0.6084</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>-0.73</td><td>15.49</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>(-13.35, 11.89)</td><td>(-9.53, 40.50)</td></tr><tr><td colspan="2"></td><td>/0.9053</td><td>/0.1765</td></tr><tr><td colspan="4">Sources: Table 14.2.12.1.1, Table 14.2.12.4.1, Table 14.2.22.1.1, Table 14.2.22.2.1, Table 14.2.32.1.1, Table 14.2.32.2.1, Table 14.2.42.1.1, and Table 14.2.42.5.1</td></tr><tr><td colspan="4">CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; LMM: linear mixed model; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; *****: analysis conducted only when the number of subjects with events in each treatment group was ≥ 5 and the model converges</td></tr><tr><td colspan="4">^a Analysis on the $<70\%$ subgroup was not conducted because the number of subjects (4 in the VX-770 group and 8 in the placebo group) did not meet the requirement of minimum sample size (at least 5 in each treatment group).</td></tr><tr><td colspan="4">^b Number of subjects was adjusted for each endpoint.</td></tr></table>	Treatment Difference Versus Placebo (95%CI)/P Value		Geographic Region		Sex	Percent Predicted FEV ₁ Severity at Baseline ^a	Geographic Region		Absolute change from baseline in CFQ-R (child version) respiratory domain score, by MMRM, Week 24 (points)				6.06	6.29	5.88	9.27	(-1.41, 13.53)	(-6.33, 18.92)	(-6.95, 18.71)	(-4.22, 22.75)	/0.1092	/0.3109	/0.3528	/0.1636			7.32	-1.98			(-3.77, 18.41)	(-10.21, 6.25)			/0.1869	/0.6084			-0.73	15.49			(-13.35, 11.89)	(-9.53, 40.50)			/0.9053	/0.1765	Sources: Table 14.2.12.1.1, Table 14.2.12.4.1, Table 14.2.22.1.1, Table 14.2.22.2.1, Table 14.2.32.1.1, Table 14.2.32.2.1, Table 14.2.42.1.1, and Table 14.2.42.5.1				CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; FEV ₁ : forced expiratory volume in 1 second; LMM: linear mixed model; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; *****: analysis conducted only when the number of subjects with events in each treatment group was ≥ 5 and the model converges				^a Analysis on the $<70\%$ subgroup was not conducted because the number of subjects (4 in the VX-770 group and 8 in the placebo group) did not meet the requirement of minimum sample size (at least 5 in each treatment group).				^b Number of subjects was adjusted for each endpoint.			
Treatment Difference Versus Placebo (95%CI)/P Value		Geographic Region																																																																
Sex	Percent Predicted FEV ₁ Severity at Baseline ^a	Geographic Region																																																																
Absolute change from baseline in CFQ-R (child version) respiratory domain score, by MMRM, Week 24 (points)																																																																		
6.06	6.29	5.88	9.27																																																															
(-1.41, 13.53)	(-6.33, 18.92)	(-6.95, 18.71)	(-4.22, 22.75)																																																															
/0.1092	/0.3109	/0.3528	/0.1636																																																															
		7.32	-1.98																																																															
		(-3.77, 18.41)	(-10.21, 6.25)																																																															
		/0.1869	/0.6084																																																															
		-0.73	15.49																																																															
		(-13.35, 11.89)	(-9.53, 40.50)																																																															
		/0.9053	/0.1765																																																															
Sources: Table 14.2.12.1.1, Table 14.2.12.4.1, Table 14.2.22.1.1, Table 14.2.22.2.1, Table 14.2.32.1.1, Table 14.2.32.2.1, Table 14.2.42.1.1, and Table 14.2.42.5.1																																																																		
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; FEV ₁ : forced expiratory volume in 1 second; LMM: linear mixed model; MMRM: mixed-effects model for repeated measures; *****: analysis conducted only when the number of subjects with events in each treatment group was ≥ 5 and the model converges																																																																		
^a Analysis on the $<70\%$ subgroup was not conducted because the number of subjects (4 in the VX-770 group and 8 in the placebo group) did not meet the requirement of minimum sample size (at least 5 in each treatment group).																																																																		
^b Number of subjects was adjusted for each endpoint.																																																																		
21	Unerwünschte Therapiewirkungen	Vergleich Dosisgruppen [basierend auf <u>Studienteil B</u> und dem 'safety set (SS)'] Es wurden allgemein folgende Sicherheitsaspekte erhoben: - o Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zu Woche 24 und Woche 48 - o Dokumentation anormaler Laborwerte(Werte der Serumchemie, Hämatologie, Koagulation, Urinalysen) - o Erstellung standardisierter EKGs, ambulantes EKG-Monitoring - o Erhebung der Vitalparameter - o Körperliche Untersuchungen Nebenwirkungen allgemein (nach 24 Wochen) <table><tr><td></td><td>Placebo-Gruppe N (%)</td><td>VX-770 (N=83) Gruppe N (%)</td><td>Gesamt-Gruppe N (%)</td></tr><tr><td></td><td>(N=26)</td><td>(N=26)</td><td>(N=52)</td></tr><tr><td>mind.1 adverse event</td><td>25 (96.2)</td><td>26 (100.0)</td><td>51 (98.1)</td></tr><tr><td>mind.1 adverse event (assoziiert mit AM)</td><td>5 (19.2)</td><td>7 (26.9)</td><td>12 (23.1)</td></tr></table>		Placebo-Gruppe N (%)	VX-770 (N=83) Gruppe N (%)	Gesamt-Gruppe N (%)		(N=26)	(N=26)	(N=52)	mind.1 adverse event	25 (96.2)	26 (100.0)	51 (98.1)	mind.1 adverse event (assoziiert mit AM)	5 (19.2)	7 (26.9)	12 (23.1)																																																
	Placebo-Gruppe N (%)	VX-770 (N=83) Gruppe N (%)	Gesamt-Gruppe N (%)																																																															
	(N=26)	(N=26)	(N=52)																																																															
mind.1 adverse event	25 (96.2)	26 (100.0)	51 (98.1)																																																															
mind.1 adverse event (assoziiert mit AM)	5 (19.2)	7 (26.9)	12 (23.1)																																																															

		Serious adverse event	5 (19.2)	5 (19.2)	10 (19.2)
		Serious adverse event (assoziiert mit AM) ³	1 (3.8)	0	1 (1.9)
		Adverse event das zu einer dauerhaften Beendigung der Behandlung führte	1 (3.8)	0	1 (1.9)
		Adverse event das zu einer dauerhaften Beendigung der Behandlung führte (assoziiert mit AM)	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Nebenwirkungen allgemein nach 48 Wochen:					
			Placebo- Gruppe N (%) (N=26)	VX-770 (N=83) Gruppe N (%) (N=26)	Gesamt- Gruppe N (%) (N=52)
		mind.1 adverse event	25 (96.2)	26 (100.0)	51 (98.1)
		mind.1 adverse event (assoziiert mit AM)	6 (23.1)	10 (38.5)	16 (30.8)
		Serious adverse event	6 (23.1)	5 (19.2)	11 (21.2)
		Serious adverse event (assoziiert mit AM) ³	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
		Adverse event das zu einer dauerhaften Beendigung der Behandlung führte	1 (3.8)	0	1 (1.9)
		Adverse event das zu einer dauerhaften Beendigung der Behandlung führte (assoziiert mit AM)	1 (3.8)	0	1 (1.9)
<u>Inzidenz und Assoziation mit der Studienmedikation (nach Woche 48, basierend auf der Safety-Population):</u>					

	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Relationship			
Not related	11 (42.3)	7 (26.9)	18 (34.6)
Unlikely related	8 (30.8)	9 (34.6)	17 (32.7)
Possibly related	6 (23.1)	10 (38.5)	16 (30.8)
Related	0	0	0
Source: Table 14.3.1.6.2			
Note: A subject with multiple study drug relationships for the same adverse event was only counted under the adverse event with the maximum relationship (in order of increasing relatedness to study drug from not related to related).			
<u>Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen nach 48 Wochen (basierend auf der SS-Population):</u>			
	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Severity			
Mild	4 (15.4)	7 (26.9)	11 (21.2)
Moderate	16 (61.5)	15 (57.7)	31 (59.6)
Severe	5 (19.2)	4 (15.4)	9 (17.3)
Life threatening	0	0	0
Source: Table 14.3.1.5.2			
Note: A subject with multiple severities for the same adverse event was counted only under the adverse event with the maximum severity (in order of increasing severity from mild to life threatening).			
<u>Nebenwirkungen die bei mind. 5% der Patienten in beiden Gruppen ('by System Organ Class and Preferred Term') zu Woche 48 auftraten (basierend auf der Safety-Population)</u>			

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Number of subjects with an adverse event	25 (96.2)	26 (100.0)	51 (98.1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	23 (88.5)	17 (65.4)	40 (76.9)
Cough	19 (73.1)	13 (50.0)	32 (61.5)
Oropharyngeal pain	4 (15.4)	7 (26.9)	11 (21.2)
Nasal congestion	4 (15.4)	5 (19.2)	9 (17.3)
Productive cough	5 (19.2)	2 (7.7)	7 (13.5)
Rhinorrhoea	4 (15.4)	3 (11.5)	7 (13.5)
Wheezing	4 (15.4)	3 (11.5)	7 (13.5)
Rales	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)
Pharyngeal erythema	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Respiratory tract congestion	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Rhinitis allergic	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Infections and infestations	12 (46.2)	18 (69.2)	30 (57.7)
Nasopharyngitis	2 (7.7)	6 (23.1)	8 (15.4)
Upper respiratory tract infection	2 (7.7)	6 (23.1)	8 (15.4)
Bronchitis	2 (7.7)	3 (11.5)	5 (9.6)
Otitis media	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (9.6)
Sinusitis	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (9.6)
Ear infection	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Pharyngitis streptococcal	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Rhinitis	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Gastrointestinal disorders	16 (61.5)	12 (46.2)	28 (53.8)
Abdominal pain upper	5 (19.2)	6 (23.1)	11 (21.2)
Vomiting	7 (26.9)	2 (7.7)	9 (17.3)
Abdominal pain	3 (11.5)	4 (15.4)	7 (13.5)
Constipation	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (9.6)
Diarrhea	0	3 (11.5)	3 (5.8)
Gastroesophageal reflux disease	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Nausea	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Investigations	14 (53.8)	13 (50.0)	27 (51.9)
Pulmonary function test decreased	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)

System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Alanine aminotransferase increased	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (9.6)
Aspartate aminotransferase increased	2 (7.7)	3 (11.5)	5 (9.6)
Bacteria sputum identified	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (9.6)
Eosinophil count increased	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
Culture throat positive	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (5.8)
Breath sounds abnormal	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Forced expiratory volume decreased	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Neutrophil count decreased	0	2 (7.7)	2 (3.8)
White blood cell count decreased	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Congenital, familial, and genetic disorders	8 (30.8)	8 (30.8)	16 (30.8)
Cystic fibrosis lung ^b	8 (30.8)	8 (30.8)	16 (30.8)
General disorders and administration site conditions	8 (30.8)	8 (30.8)	16 (30.8)
Pyrexia	7 (26.9)	6 (23.1)	13 (25.0)
Fatigue	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
Injury, poisoning, and procedural complications	6 (23.1)	9 (34.6)	15 (28.8)
Excoriation	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
Nervous system disorders	5 (19.2)	7 (26.9)	12 (23.1)
Headache	4 (15.4)	7 (26.9)	11 (21.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (23.1)	6 (23.1)	12 (23.1)
Rash	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (9.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (11.5)	6 (23.1)	9 (17.3)
Myalgia	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Neck pain	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Psychiatric disorders	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (9.6)
Immune system disorders	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
Seasonal allergy	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
Blood and lymphatic system disorders	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
Lymphadenopathy	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
Ear and labyrinth disorders	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (5.8)
Metabolism and nutrition disorders	3 (11.5)	0	3 (5.8)
Eye disorders	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Source: Table 14.3.1.2.2			
^a Preferred terms were provided only for adverse events that occurred in $\geq 5\%$ of subjects in either treatment group. A subject with multiple events within a system organ class or preferred term was counted only once			
System Organ Class	Placebo N = 26	VX-770 N = 26	Overall N = 52
Preferred Term ^a	n (%)	n (%)	n (%)
within the system organ class or preferred term, respectively.			
^b CF exacerbations were coded as "cystic fibrosis lung."			
Nebenwirkungen die mit einer mind. 5% höheren Inzidenz in einer Behandlungsgruppe im Vergleich zur anderen auftraten ('by Preferred Term') zu Woche 48 (basierend auf der Safety-Population)			

Preferred Term*	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Higher incidence in the VX-770 group			
Nasopharyngitis	2 (7.7)	6 (23.1)	8 (15.4)
Upper respiratory tract infection	2 (7.7)	6 (23.1)	8 (15.4)
Otitis media	1 (3.8)	4 (15.4)	5 (9.6)
Diarhoea	0	3 (11.5)	3 (5.8)
Headache	4 (15.4)	7 (26.9)	11 (21.2)
Oropharyngeal pain	4 (15.4)	7 (26.9)	11 (21.2)
Eosinophil count increased	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
Forced expiratory volume decreased	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Gastrooesophageal reflux disease	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Myalgia	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Neck pain	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Neutrophil count decreased	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Pharyngeal erythema	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Pharyngitis streptococcal	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Rhinitis	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Rhinitis allergic	0	2 (7.7)	2 (3.8)
White blood cell count decreased	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Preferred Term*	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Higher incidence in the placebo group			
Cough	19 (73.1)	13 (50.0)	32 (61.5)
Vomiting	7 (26.9)	2 (7.7)	9 (17.3)
Productive cough	5 (19.2)	2 (7.7)	7 (13.5)
Pulmonary function test decreased	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)
Rales	4 (15.4)	2 (7.7)	6 (11.5)
Breath sounds abnormal	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Ear infection	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Nausea	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Respiratory tract congestion	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Source: 14.3.1.3.2			
Note: Includes adverse events with start date in the safety analysis period.			
* If a subject had multiple events within a preferred term, the subject was counted once.			

Spezifische Nebenwirkungen bzw. andere ernste Nebenwirkungen (Vg. Studienbericht, S. 171 ff. 'Analysis of Adverse Events':

- Allgemein zeigten sich nach 48 Wochen eine vergleichbare Anzahl an Nebenwirkungen in beiden Gruppen [26 (100%) Patienten berichteten 254 Ereignisse unter VX-770 vs. 25 (96.2%) Patienten berichteten 256 Ereignisse unter Placebo].
- Die meist berichtete Nebenwirkung war Husten (Nach Woche 48: 21 Ereignisse bei 12 (50%) Patienten in der VX-770 Gruppe vs. 40 Ereignisse in 19 (73.1%) Patienten in der Placebo Gruppe.
- Andere häufig berichtete Nebenwirkungen (Inzidenz mind. 10% gesamt) nach 48 Wochen waren: CF-assoziierte Lungenerkrankung (30.8%), Fieber (25%), obere abdominale Schmerzen (21.2%), Kopfschmerz (13.5%), produktiver Husten (13.5%), Rhinorrhö (13.5%), Keuchen (13.5%), Abnahme des pulmonalen Funktionstests (11.5%), Rasseln (11.5%).

Inzidenz der mit der Behandlungsmedikation assoziierten Nebenwirkungen (‘by System Organ Class and Preferred Term’) zu Woche 48 (basierend auf der SS-Population)			
System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Subjects with any related ^b adverse events	6 (23.1)	10 (38.5)	16 (30.8)
Investigations	1 (3.8)	8 (30.8)	9 (17.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
Eosinophil count increased	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (3.8)	1 (1.9)
International normalized ratio increased	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Intraocular pressure increased	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Liver palpable subcostal	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Lymphocyte count increased	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Neutrophil count decreased	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Neutrophil percentage decreased	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Platelet count decreased	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Prothrombin time prolonged	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Sputum culture positive	0	1 (3.8)	1 (1.9)
White blood cell count decreased	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Gastrointestinal disorders	3 (11.5)	2 (7.7)	5 (9.6)
Abdominal pain upper	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Constipation	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Eosinophilic oesophagitis	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Vomiting	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (7.7)	3 (11.5)	5 (9.6)
Cough	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
Productive cough	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (3.8)
Throat irritation	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (7.7)	3 (11.5)	5 (9.6)
Rash	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (7.7)
Pruritus	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Rash vesicular	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Nervous system disorders	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
System Organ Class Preferred Term ^a	Placebo N = 26 n (%)	VX-770 N = 26 n (%)	Overall N = 52 n (%)
Headache	1 (3.8)	3 (11.5)	4 (7.7)
General disorders and administration site conditions	2 (7.7)	1 (3.8)	3 (5.8)
Pyrexia	2 (7.7)	0	2 (3.8)
Fatigue	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Infections and infestations	0	2 (7.7)	2 (3.8)
Nasopharyngitis	0	1 (3.8)	1 (1.9)
<i>Pseudomonas</i> infection	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Congenital, familial, and genetic disorders	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Cystic fibrosis lung ^c	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Myalgia	0	1 (3.8)	1 (1.9)
Psychiatric disorders	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Adjustment disorder	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Affective disorder	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Anxiety	1 (3.8)	0	1 (1.9)
Source: Table 14.3.1.4.2			
^a If a subject had multiple events within a system organ class or preferred term, the subject was counted once.			
^b Related included either the possibly related or related to study drug categories.			
^c CF exacerbations due to CF lung disease were coded as “cystic fibrosis lung.”			

		<u>Ernste Nebenwirkungen nach 48 Wochen (basierend auf der Safety-Population):</u> - Die meist vorkommenden ernsten Nebenwirkungen waren CF assoziierte Lungenerkrankung und produktiver Husten. Beiden Nebenwirkungen traten mit einer vergleichbaren Inzidenz in den Behandlungsgruppen auf (weniger als 5% Unterschied). Es wurden keine anderen ernsten Nebenwirkungen berichtet in mehr als einem Patienten. <u>Lebensbedrohliche Nebenwirkungen:</u> - Während der Studie erfuhren 3 Patienten eine lebensbedrohliche Nebenwirkung.
22	Fazit der Autoren	
23	Abschließende Bewertung	1. Interne Validität (<i>risk of bias</i>): --- (bitte ankreuzen, wenn zutreffend) ja / unklar / nein x☐☐ adäquate Randomisierungssequenz (<i>adequate sequence generation</i>) x☐☐ verdeckte Zuordnung (<i>allocation concealment</i>) x☐☐ Verblindung (Behandler und Patienten) x☐☐ Verblindung (Auswerter) x☐☐ unvollständige Outcome-Daten begründet (<i>incomplete outcome data addressed</i>) x☐☐ selektives Berichten von Ergebnissen vermieden (<i>free of selective reporting</i>) x☐☐ Hinweis auf anderen Bias nicht vorhanden (<i>free of other bias</i>) sonstige methodische Probleme: - Keine Fallzahlplanung und –berechnung - Allgemein geringe Fallzahl in der Studie 2. Externe Validität / Übertragbarkeit: Begrenz auf Patienten mit einer spezifischen Genmutation (hier: G551D Mutation)

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			
VX-770-103	ja	ja	ja	ja	nein	ja [▲]	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials für den primären Endpunkt:

Absolute Veränderung des Anteils des FEV1 (%) am erwarteten Normalwert bis Woche 24 relativ zum Ausgangswert.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-103	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Bewertung des Verzerrungspotenzials weiterer relevanter (sekundärer/tertiärer) Endpunkte:

Absolute Veränderung des FEV1 (%) relativ zum Ausgangswert bis Woche 48.

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-103	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Respiratorische Symptome innerhalb der Wochen 24 und 48 anhand des revidierten CF –Fragebogen (CFQ-R)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-103	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.

Absolute Gewichtsveränderung relativ zum Ausgangswert (in Kg und als BMI zu Woche 24 und 48)¹

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX-770-103	niedrig	ja	unklar [▲]	nein	nein	niedrig

¹ inklusive z-Werte

[▲] aufgrund der gewählten statistischen Testverfahren (MMRM oder gemischt-lineares Modell) ist nicht abschließend nachvollziehbar, für welchen Anteil an Patienten Messdaten vorliegen.