

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Modul 4 A

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis.....	16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik	41
4.2.1 Fragestellung	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	45
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	50
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	53
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	67
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	75
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	76
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 „Morbidity: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen“ – RCT.....	83
4.3.1.3.2 „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – RCT	89
4.3.1.3.3 „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24“ – RCT	94

4.3.1.3.4	„Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – RCT	98
4.3.1.3.5	„Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ – RCT	103
4.3.1.3.6	„Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ – RCT	106
4.3.1.3.7	„Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ – RCT	111
4.3.1.3.8	„Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	114
4.3.1.3.9	„Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	117
4.3.1.3.10	„Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	122
4.3.1.3.11	„Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	127
4.3.1.3.12	„Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse zu 24 Wochen“ – RCT	132
4.3.1.3.13	„Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht- respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ – RCT	138
4.3.1.3.14	„Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“ – RCT	142
4.3.1.3.15	„Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“ – RCT ..	146
4.3.1.3.16	„Mortalität über 24 Wochen“ – RCT	150
4.3.1.3.17	„Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – RCT	152
4.3.1.3.18	„Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – RCT	154
4.3.1.3.19	„Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“ – RCT	156
4.3.1.3.20	„Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ – RCT	158
4.3.1.3.21	„Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“ – RCT	160
4.3.1.3.22	„Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“ – RCT	163
4.3.1.3.23	„Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ – RCT	166
4.3.1.3.24	Subgruppenanalysen – RCT	171
4.3.1.3.24.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen“ – RCT	173
4.3.1.3.24.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24“ – RCT	174

4.3.1.3.24.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ – RCT	175
4.3.1.3.24.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ – RCT.....	176
4.3.1.3.24.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ – RCT.....	177
4.3.1.3.24.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ – RCT	178
4.3.1.3.24.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ – RCT ...	180
4.3.1.3.24.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	183
4.3.1.3.24.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	184
4.3.1.3.24.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT	185
4.3.1.3.24.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Kinder über 24 Wochen (bzw. zu Woche 24 bei Responderanalysen)“ – RCT	186
4.3.1.3.24.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R (Eltern/Betreuer) über 24 Wochen“ – RCT	191
4.3.1.3.24.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“ – RCT	200
4.3.1.3.24.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – RCT	206
4.3.1.3.24.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – RCT	208
4.3.1.3.24.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“ – RCT	209
4.3.1.3.24.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ – RCT	210
4.3.1.3.24.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“ – RCT	213

4.3.1.3.24.19	Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“ – RCT	214
4.3.1.3.25	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	215
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	221
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	221
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	221
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	221
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	222
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	222
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	224
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	225
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	225
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	226
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	226
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	228
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	228
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen	228
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen	229
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	230
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	238
4.3.2.3.3.1	Ergebnisse der Studie VX15-809-110 auf Endpunktebene – weitere Untersuchungen	238
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	247
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	247
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	248
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	248
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	249
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	263
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	264
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	264
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	264

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	265
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	265
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	269
4.7 Referenzliste.....	271
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	279
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	284
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	287
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	289
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	297
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	327

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	24
Tabelle 4-2: Übersicht über die Ergebnisse der RCT pro Endpunkt.....	27
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	40
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion	46
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	78
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen“	84
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	86
Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen - Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	87
Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“	90
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	92

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24“	95
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	97
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“	99
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	101
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ .	103
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	104
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“	107
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	109
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“	111
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	112
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“	114
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	116
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	117

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	118
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	122
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	123
Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	127
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	128
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse“	133
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	135
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen für die Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	136
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“	138
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS.....	140
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“	142

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	144
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“	146
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS	148
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Mortalität über 24 Wochen“	150
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Mortalität über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	151
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“	152
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	153
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“	154
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	155
Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“	156
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	157

Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“	158
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	159
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“	160
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	161
Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“	163
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	164
Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“	166
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set	168
Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für die absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen	173
Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für die Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24	174
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für die relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	175
Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des BMI zu Woche 24	176

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24/24.....	177
Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24.....	178
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ – Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	180
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen“ – Region; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen“ – Region; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	183
Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen.....	184
Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen.....	185
Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des CFQ-R für Kinder über 24 Wochen (bzw. zu Woche 24 bei Responderanalysen)	187
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Kinder über 24 Wochen – Domäne: Essstörungen“ – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Kinder über 24 Wochen – Domäne: Therapiebelastung“ – Region; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen.....	192
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Atmungssystem“ – Geschlecht und Infektion mit P. aeruginosa; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Vitalität“ – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Gefühlslage“ – Corticosteroide; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Schulaktivitäten“ – Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Therapiebelastung“ – Corticosteroide; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des TSQM über 24 Wochen.....	201
Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen – Dimension: Effektivität“ – Infektion mit P. aeruginosa; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen – Dimension: Nebenwirkungen“ – Infektion mit P. aeruginosa; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen – Dimension: Anwenderfreundlichkeit“ – Infektion mit P. aeruginosa; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen – Dimension: Gesamtzufriedenheit“ – hypertone Kochsalzlösung; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-112: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen.....	206
Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – FEV ₁ %; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	208
Tabelle 4-115: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen.....	209
Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte	210
Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ – hypertone Kochsalzlösung; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ – Dornase alfa; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-119: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome	213
Tabelle 4-120: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse	214

Tabelle 4-121: Übersicht über die Ergebnisse der RCT pro Endpunkt.....	216
Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	222
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	223
Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	223
Tabelle 4-126: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	224
Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	226
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	226
Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	227
Tabelle 4-130: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-131: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-132: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-133: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-134: Charakterisierung der Studienpopulationen – VX15-809-110, Datenschnitt IA2: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	234
Tabelle 4-135: Operationalisierung der Endpunkte der Studie VX15-809-110 - weitere Untersuchungen.....	239
Tabelle 4-136: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX15-809-110 zu Woche 24 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-809-109.....	243
Tabelle 4-137: Ergebnisse für relevante Endpunkte der RCT VX14-809-109 zu Woche 24 - Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung	245
Tabelle 4-138: Übersicht über die Ergebnisse der RCT pro Endpunkt.....	250
Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	263
Tabelle 4-140: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-809-109.....	298
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX13-809-011.....	308
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-809-110.....	318
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-809-109.....	328

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-809-110.....	333
--	-----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Abbildung 2: „Morbidity: absolute Veränderung des LCI _{2,5} “ im Studienverlauf.....	87
Abbildung 3: „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)“ im Studienverlauf	93
Abbildung 4: „Morbidity: Veränderung des BMI“ im Studienverlauf	105
Abbildung 5: „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score“ im Studienverlauf.....	110
Abbildung 6: „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration“ im Studienverlauf	113
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	120
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	125
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“	130
Abbildung 10: „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R“ im Studienverlauf.....	136
Abbildung 11: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre.....	267
Abbildung 12: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV ₁ %	268
Abbildung 13 (Anhang): Flow-Chart der Studie VX14-809-109	307
Abbildung 14 (Anhang): Flow-Chart der Studie VX13-809-011	317
Abbildung 15 (Anhang): Flow-Chart der Studie VX15-809-110, Interimsanalyse 1.....	325
Abbildung 16 (Anhang): Flow-Chart der Studie VX15-809-110, <i>data cut</i> (Interimsanalyse 2).....	326

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
AST	Serum-Aspartat-Aminotransferase
AUC	<i>area under the concentration versus time curve</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BSC	<i>best supportive care</i>
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CFQ-R	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>
CFQ-R _{Resp}	<i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised Respiratory Domain</i>
C _{max}	maximale beobachtete Konzentration
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>full analysis set</i>
FEF _{25%-75%}	Forciertes Volumen in der mittleren Phase der Expiration (<i>Forced Expiratory Flow, midexpiratory phase</i>)
FET	Forcierte Expirationszeit (<i>Forced Expiratory Time</i>)
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FEV ₁ %	Anteil des forcierten Einsekundenvolumen am standardisierten Normalwert in Prozent
FVC	Forcierte Vitalkapazität (<i>Forced Vital Capacity</i>)
GGT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
hF508del	Homozygote Mutation im CFTR Gen mit einer Leseraster-verschiebung des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht
i.v.	intravenös
IA	Interimsanalyse
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>

IVA	Ivacaftor
IWRS	<i>interactive web response system</i>
LCI	<i>Lung Clearance Index</i>
LUM	Lumacaftor
MBW	<i>Multiple-Breath Washout</i>
MCID	<i>Minimal Clinical Important Difference</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
N ₂	Stickstoff
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
PE	pulmonale Exazerbation
PEF	Expiratorischer Spitzenwert (<i>Peak Expiratory Flow</i>)
PLA	Placebo
PT	<i>Preferred Term</i>
q12h	alle 12 Stunden
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSQM	<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) besitzt bereits seit November 2015 die Zulassung für Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. In diesem Dossier wird die Zulassungserweiterung für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren adressiert.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose gegenüber *Best Supportive Care* anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Die Fragestellung beschränkt sich dabei auf die Indikationserweiterung für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die an CF erkrankt sind und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Nachweis wird auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) geführt.

Patientenpopulation

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

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention für Kinder von 6 bis 11 Jahren handelt es sich um die Gabe der Kombinationstablette aus Lumacaftor/Ivacaftor. Das Präparat wird als Filmtablette zweimal täglich (alle 12 Stunden) jeweils zwei Tabletten zu je 100 mg/125 mg unzerkaut eingenommen. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 400 mg/500 mg (Lumacaftor/Ivacaftor).

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die eine mit Lumacaftor/Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF ermöglichten. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als

Best Supportive Care (BSC), welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben. Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, sind generell sehr schwer erkrankte Patienten. Die Krankheitsursache besteht sowohl in einer Einschränkung der Leitfähigkeit als auch der erheblich reduzierten Anzahl funktionsfähiger CFTR-Chloridkanäle. Patienten werden bis dato lebenslang bestmöglich symptomorientiert eingestellt. Die internationalen Leitlinien, gemäß welchen Therapieoptionen kombiniert werden können und sollten, sind weitgehend einheitlich; konkrete empfohlene Stufentherapieschemata gibt es jedoch nicht, und die Therapie der einzelnen Patienten wird angesichts des hochkomplexen Krankheitsbildes individuell bestimmt.

In der für die Nutzenbewertung primär relevanten RCT erfolgte die doppelblinde Behandlung der Patienten an hochspezialisierten CF-Zentren. Trotz bestmöglicher Qualifikation und Erfahrung an den beteiligten Studienzentren kann mit den im Rahmen der BSC zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, die in beiden randomisierten Vergleichsgruppen der dargestellten RCT gleichermaßen vorhanden waren, keine zufriedenstellende oder dauerhafte Symptomkontrolle erreicht werden. Lumacaftor/Ivacaftor ist die erste kausal wirksame Therapieoption, die sowohl in den dargestellten Studien randomisiert zusätzlich zu BSC gegeben wurde als auch nach der Zulassung im Therapiealltag zusätzlich zu BSC eingesetzt wird.

Der G-BA hat in einem frühen Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2012-B-050) am 29.11.2012 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, festgelegt (1). In einem erneuten Beratungsgespräch (2014-B-134) wurde BSC als festgelegte Vergleichstherapie bestätigt (2) und in der darauf folgenden Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren vom G-BA anerkannt (3).

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die hF508del sind, fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die im Februar 2015 vom G-BA für CF-Patienten ab 12 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC auch für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren gültig ist, da in der Zeit seit Beratung bzw. G-BA Beschluss zu Lumacaftor/Ivacaftor keine neuen Therapien im Indikationsgebiet der CF zugelassen wurden. Es gibt hinsichtlich der BSC selbst auch keinen Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 6 bis 11 Jahre und denen der Altersgruppe ab 12 Jahren.

Daher wird *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, wie sie im früheren Verfahren vom G-BA festgelegt wurde.

Endpunkte

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

Morbidität:

- Veränderung des *Lung Clearance Index* (LCI) über 24 Wochen
- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (absolut) (FEV₁%) zu Woche 24
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24
- Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24
- Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24
- Exazerbationen:
 - Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
 - Anzahl von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Anzahl von i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R_{Resp}) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) für Eltern/Betreuer über 24 Wochen
- Veränderung des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* Fragebogens (TSQM) über 24 Wochen

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen

- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse
- Inzidenz der unerwünschten Ereignisse pro *System Organ Class* (SOC) über 24 Wochen

Studientypen

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen.

Es werden zusätzlich die Ergebnisse von zwei nicht randomisierten, einarmigen Studien, die im Zulassungsverfahren eine Rolle spielten, zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse der RCT, die den höheren Evidenzgrad besitzt.

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) herangezogen (VX14-809-109). Die Studie ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best Supportive Care*, BSC).

Zur unterstützenden Beschreibung des Trends einer verlängerten Behandlung der Studienpatienten aus der genannten RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor werden auch Ergebnisse der „Interimsanalyse 2“ der nicht randomisierten Studie VX15-809-110 verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor wird anhand der Studien dargestellt, die die Kriterien erfüllen, die in der nachfolgenden Tabelle definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabelle erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die nicht 6 bis 11 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Lumacaftor/Ivacaftor 200 mg/250 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<i>Best Supportive Care</i> (BSC) bei zystischer Fibrose	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**Studienqualität:**

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX14-809-109). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Zur unterstützenden Beschreibung des Trends einer verlängerten Behandlung der Studienpatienten aus der genannten RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor werden auch Ergebnisse der „Interimsanalyse 2“ der nicht-randomisierten Studie VX15-809-110 verwendet.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Die Instrumente, die zur Erhebung der Lebensqualität verwendet wurden, sind allgemein anerkannte und im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validierte (CFQ-R) bzw. in früheren Beschlüssen vom G-BA bereits anerkannte (CFQ-R) (3-5) oder validierte generische Messinstrumente (TSQM).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten klinischen Studie (VX14-809-109) und entspricht somit dem Evidenzgrad Ib.

Unterstützend wird in der Diskussion auf Ergebnisse einer Interimanalyse der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX15-809-110 eingegangen, wo diese weitere Erkenntnisse über die verlängerte Behandlung der Studienpatienten aus der RCT VX14-809-109 für längere Zeiträume als 24 Wochen ermöglicht (insgesamt derzeit 24 Wochen Verlängerung der LUM/IVA-Behandlung).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im Folgenden zunächst jeweils auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten eingeschätzt, bevor durch die Gesamtschau dieser Einschätzung auf Endpunktebene das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt bestimmt wird.

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

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

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR oder Rate Ratio [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für LUM/IVA
Morbidität: absolute Veränderung der LCI _{2,5} über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: -1,09 [-1,43;-0,75] p<0,001 Hedges' g: -0,83 [-1,12;-0,54], p<0,001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen [%]	adj. mittl. Änd.: 2,42 [0,42;4,43], p=0,018	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24		
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 1,67 [1,13;2,47], p=0,010	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 1,47 [0,94;2,32], p=0,086	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen [%]	adj. mittl. Änd.: 3,16 [0,64;5,68] p=0,014 Hedges' g: 0,33 [0,05;0,61], p=0,022	Kein Zusatznutzen belegt (Effekt bereits bewertet)
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 [kg/m ²]	adj. mittl. Änd.: 0,11 [-0,08;0,31] p=0,252 Hedges' g: 0,16 [-0,12;0,44], p=0,262	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	adj. mittl. Änd.: 0,03 [-0,07;0,13], p=0,565	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 [mmol/l]	Antibiotika=ja Hedges' g: -2,01 [-2,37;-1,65], p<0,001 Hedges' g: -2,44 [-3,24;-1,64], p<0,001 Antibiotika=nein Hedges' g: -1,89 [-2,29;-1,48], p<0,001	kein Zusatznutzen belegt

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

Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen			
Jedwede PE:		Rate Ratio: 1,33 [0,70;2,53], p=0,386	kein Zusatznutzen belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		Rate Ratio: 1,33 [0,44;3,99], p=0,608	kein Zusatznutzen belegt
	Nordamerika	Rate Ratio: 0,35 [0,07;1,89], p=0,222	-
	Europa	NA	-
	Australien	NA	-
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		Rate Ratio: 1,17 [0,37;3,67], p=0,786	kein Zusatznutzen belegt
	Nordamerika	Rate Ratio: 0,35 [0,07;1,89], p=0,222	-
	Europa	NA	-
	Australien	NA	-
Morbidität: Zeit bis zur ersten PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,452 [0,743;2,837], p=0,276	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,613 [0,527;4,937], p=0,402	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,401 [0,444;4,420], p=0,565	Kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder)			
Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen		adj. mittl. Änd.: 2,50 [-0,14;5,14], p=0,063	kein Zusatznutzen belegt
Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme $\geq$ 4 Punkte)		RR: 1,05 [0,74;1,49], p=0,814	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Kinder) über 24 Wochen			
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,02 [-0,29;0,34], p=0,877	kein Zusatznutzen belegt
Gefühlslage		Hedges' g: 0,22 [-0,10;0,54], p=0,170	kein Zusatznutzen belegt
Körperbild		Hedges' g: -0,09 [-0,40;0,23], p=0,596	kein Zusatznutzen belegt
Essstörungen		Hedges' g: 0,05 [-0,27;0,37], p=0,751	-
	weiblich	Hedges' g: 0,39 [-0,03;0,81], p=0,069	kein Zusatznutzen belegt

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

	männlich	Hedges' g: -0,25 [-0,75;0,24], p=0,310	kein Zusatznutzen belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,21 [-0,11;0,53], p=0,195	-
	Nordamerika	Hedges' g: 0,31 [-0,05;0,68], p=0,092	kein Zusatznutzen belegt
	Europa	Hedges' g: 0,42 [-4,95;15,29], p=0,295	kein Zusatznutzen belegt
	Australien	Hedges' g: -1,33 [-2,73;0,07], p=0,060	kein Zusatznutzen belegt
gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,36 [0,04;0,68], p=0,028	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,14 [-0,18;0,46], p=0,378	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R (Eltern/Betreuer) über 24 Wochen			
Atmungssystem		Hedges' g: 0,13 [-0,14;0,41], p=0,339	-
	weiblich	Hedges' g: -0,07 [-0,43;0,29], p=0,691	kein Zusatznutzen belegt
	männlich	Hedges' g: 0,45 [0,01;0,89], p=0,047	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	P. aerug.=positiv	Hedges' g: -0,20 [-0,63;0,23], p=0,351	kein Zusatznutzen belegt
	P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,34 [-0,02;0,71], p=0,066	kein Zusatznutzen belegt
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,14 [-0,14;0,42], p=0,326	kein Zusatznutzen belegt
Vitalität		Hedges' g: 0,09 [-0,19;0,37], p=0,511	-
	weiblich	Hedges' g: 0,30 [-0,06;0,67], p=0,102	kein Zusatznutzen belegt
	männlich	Hedges' g: -0,40 [-0,84;0,04], p=0,072	kein Zusatznutzen belegt
Gefühlslage		Hedges' g: 0,14 [-0,14;0,41], p=0,338	-
	Corticosteroide =ja	Hedges' g: 0,45 [0,01;0,89], p=0,045	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	Corticosteroide =nein	Hedges' g: -0,14 [-0,51;0,23], p=0,451	kein Zusatznutzen belegt
Schulaktivitäten		Hedges' g: 0,04 [-0,24;0,32], p=0,765	-
	Antibiotika=ja	Hedges' g: -0,36 [-0,94;0,22], p=0,220	kein Zusatznutzen belegt
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,27 [-0,05;0,60], p=0,096	kein Zusatznutzen belegt
Körperbild		Hedges' g: 0,08 [-0,20;0,36], p=0,562	kein Zusatznutzen belegt

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

Essstörungen		Hedges' g: 0,06 [-0,22;0,33], p=0,686	kein Zusatznutzen belegt
Therapiebelastung	Corticosteroide=ja	Hedges' g: 0,06 [-0,21;0,34], p=0,651 Hedges' g: 0,49 [0,04;0,93], p=0,032	- Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	Corticosteroide=nein	Hedges' g: -0,28 [-0,65;0,09], p=0,137	kein Zusatznutzen belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,02 [-0,29;0,26], p=0,915	kein Zusatznutzen belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,16 [-0,11;0,44], p=0,248	kein Zusatznutzen belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,00 [-0,28;0,28], p=0,993	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen			
Effektivität	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,08 [-0,21;0,37], p=0,953 Hedges' g: -0,22 [-0,68;0,23], p=0,334 Hedges' g: 0,32 [-0,06;0,71], p=0,100	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Nebenwirkungen	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: -0,17 [-0,46;-0,12], p=0,256 Hedges' g: -0,20 [-0,65;0,26], p=0,394 Hedges' g: -0,18 [-0,56;0,21], p=0,357	kein Zusatznutzen belegt - -
Anwenderfreundlichkeit	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,17 [-0,12;0,46], p=0,250 Hedges' g: -0,10 [-0,55;0,35], p=0,664 Hedges' g: 0,37 [-0,01;0,76], p=0,059	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Gesamtzufriedenheit	Kochsalzlösung=ja Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,06 [-0,23;0,35], p=0,680 Hedges' g: -0,13 [-0,50;0,25], p=0,505 Hedges' g: 0,43 [-0,05;0,91], p=0,076	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Mortalität über 24 Wochen		keine Ereignisse	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	FEV ₁ % < 90% FEV ₁ % ≥ 90%	RR: 0,98 [0,93;1,04], p=0,643 RR: 1,04 [0,98;1,11], p=0,230 RR: 0,91 [0,82;1,01], p=0,650	kein Zusatznutzen belegt - -
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne		RR: 1,15 [0,54;2,46], p=0,660	kein Zusatznutzen belegt

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

Todesfälle) über 24 Wochen		
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,45 [0,25;8,40], p=0,671	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte	RR: 0,97 [0,42;2,23], p=0,944 Kochsalzlösung=ja RR: 1,21 [0,47;3,12], p=0,666 Kochsalzlösung=nein RR: 0,14 [0,01;2,59], p=0,189 Dornase alfa=ja RR: 0,69 [0,27;1,75], p=0,494 Dornase alfa=nein RR: 6,13 [0,35;108,6], p=0,217	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome	RR: 1,20 [0,51;2,79], p=0,674	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse	RR: 1,43 [0,75;2,75], p=0,277	kein Zusatznutzen belegt

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, NA = nicht berechenbar, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

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

Morbidität: Verbesserung der Lungenfunktion

Eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion wird anhand der Veränderungen sowohl des LCI_{2,5} als auch der FEV₁% zu Woche 24 belegt. Daraus wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

- **Veränderung des Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) über 24 Wochen**

Die Veränderung in dem wichtigsten Parameter des Gausauswaschtests, des LCI_{2,5} der gerade bei Kindern die frühe Verschlechterung der Lungenfunktion, insbesondere der Ventilationsinhomogenität sehr sensitiv anzuzeigen vermag und damit auch patientenrelevant ist, ist statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Die Veränderung beträgt -1,09 bei einem p-Wert von < 0,001. Bei der Betrachtung der standardisierten Veränderung mittels Hedges' g ergibt sich bei ebenfalls statistisch signifikantem Ergebnis, dass die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für Hedges' g kleiner als -0,2 ist (Verbesserungen entsprechen hier negativen Veränderungen), woraus sich ergibt, dass nach diesem Zusatzkriterium die Veränderung auch als klinisch relevant einzuschätzen ist.

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

Für den patientenrelevanten Endpunkt des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV₁%) wird im Folgenden mittels mehrerer Operationalisierungen gezeigt, dass mit dem Behandlungseffekt durch Lumacaftor/Ivacaftor bezüglich dieses Endpunktes in der Gesamtschau (mittlere Veränderung sowie Responderanalysen) ein geringer Zusatznutzen begründet ist.

- *mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen*

Die mittlere absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen liegt bei 2,42% des Normwertes im Vergleich zu Placebo und ist statistisch signifikant (p=0,018). Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dieses Ergebnis gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt bei keinem der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

- *mittlere relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen*

Diese Ergebnisse zur mittleren absoluten Veränderung werden ebenfalls durch die statistisch signifikante Verbesserung auch in der mittleren relativen Veränderung der FEV₁% gestützt. Diese mittlere relative Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor beträgt 3,16% (p=0,014).

Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt bei keinem der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Dieses Ergebnis soll jedoch nicht zur Ableitung eines eigenständigen Zusatznutzens herangezogen werden, es untermauert jedoch die Konsistenz über mehrere Operationalisierungen der Veränderung des FEV₁.

In diesem Sinne sind in der Zusammenschau auch die Ergebnisse zu den

➤ *Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24*

zu interpretieren. Hinsichtlich der absoluten Veränderung über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% wurden Responderanalysen mit zwei unterschiedlichen Schwellenwerten durchgeführt. Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 3% zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm (RR=1,67; p=0,010). Bei einem Schwellenwert von 5% erreicht der numerische Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor noch keine statistische Signifikanz (RR=1,47; p=0,086). Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (beide Operationalisierungen der Responderanalysen) für keinen der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Damit stützen die Responderanalysen die bereits in der absoluten und relativen Änderung des FEV₁ gefundenen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteile für Lumacaftor/Ivacaftor.

Zusammenfassend liegt damit eine hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen geringen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor begründet. Dies ist von der Aussagesicherheit als Hinweis einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- **Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R (Version für Patienten) über 24 Wochen**

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R sind statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Auch Hedges' g ist für dieses Ergebnis statistisch signifikant. Von den zehn getesteten Subgruppenfaktoren lag kein Beleg auf Effektmodifikation vor.

Diese Verbesserung ist eines der - gerade im Kindesalter - die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussenden Hauptsymptome der CF bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die hF508del sind, so dass es sich in einer Verbesserung der Lebensqualitätseinschätzung widerspiegelt. Es liegt somit eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens vor, der einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Dieser konnte mit der Sicherheit eines Hinweises gezeigt werden.

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Atmungssystem“, „Gefühlslage“ und „Therapiebelastung“ des CFQ-R über 24 Wochen (Version für Eltern/Betreuer)**

Die Einschätzung der Lebensqualität wurde von den Eltern bzw. Betreuungspersonen zusätzlich zur Einschätzung der betroffenen Kinder selbst (mittels CFQ-R) getroffen.

Für die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domänen „Atmungssystem“, „Gefühlslage“ und „Therapiebelastung“ des CFQ-R wurde zwar auf dem Niveau der Gesamtstudie keine statistisch signifikante Veränderung festgestellt, jedoch gab es einige Belege auf Effektmodifikation innerhalb der zehn dahingehend untersuchten Subgruppenfaktoren.

So ergab sich für die Domäne „Atmungssystem“ ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts. In der Subgruppe der männlichen Patienten (also der Jungen) zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Die adjustierte mittlere Verbesserung lag mit 4,83 im Mittel knapp oberhalb der MCID von 4 Punkten; auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Insofern liegt hier für die Subgruppe der männlichen Patienten eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des terapierelevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Für die Domäne „Gefühlslage“ ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“. In der Subgruppe der Kinder, die bereits vor Studienbeginn Corticosteroide inhaliert hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Obwohl angesichts der zahlreich durchgeführten statistischen Tests auf Effektmodifikation auch falsch positive Belege auf Effektmodifikation in Betracht zu ziehen sind, könnte man es dahingehend interpretieren, dass die Patienten, die in diesem Alter bereits vor der Studie Corticosteroide inhalieren mussten schwerer in ihrer Lungenfunktion beeinträchtigt waren und von daher die Verbesserungen unter Lumacaftor/Ivacaftor stärker bezüglich der Lebensqualität gewichtet haben. Insofern liegt hier für die Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Corticosteroid-Inhalation eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des terapierelevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Für die Domäne „Therapiebelastung“ ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“. In der Subgruppe der Kinder, die bereits vor Studienbeginn Corticosteroide inhaliert hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Obwohl angesichts der zahlreich durchgeführten statistischen Tests auf Effektmodifikation auch falsch positive Belege auf

Effektmodifikation in Betracht zu ziehen sind, könnte man es dahingehend interpretieren, dass die Patienten, die in diesem Alter bereits vor der Studie Corticosteroide inhaliert hatten, schwerer in ihrer Lungenfunktion beeinträchtigt waren und von daher die Veränderungen der Therapiebelastung unter Lumacaftor/Ivacaftor stärker bezüglich der Lebensqualität gewichtet haben. Insofern liegt hier für die Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Corticosteroid-Inhalation eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Zu keinem der Endpunkte der Sicherheit oder Verträglichkeit, inklusive der Mortalität, gab es relevante Unterschiede zwischen Lumacaftor/Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Placebo+BSC). Insofern konnte dafür kein Zusatznutzen belegt werden.

Zusammenfassung und Interpretation des Zusatznutzens unter dem Gesichtspunkt der Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren:

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung von CF-Patienten, besteht generell im Indikationsgebiet und ganz besonders für die Kinder in der hier relevanten Indikationserweiterung für Patienten, die hF508del sind, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb gerade ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn von hF508del-Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 6 bis 11 Jahren hinaus wirksam werden.

Gerade bei Kindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab dem 6. Lebensjahr) sind Pankreasdysfunktion (6) und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus (7-9) die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus (bei bis zu 20% der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III) (10). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90% der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (11)) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH sind reduziert (12, 13) sowie die Marker für Pankreas-Stress (14, 15) erhöht. Aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (16, 17) und Lebererkrankung (18) sind bereits ab dem ersten Lebensmonat

präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (19).

Dabei zeigen sich die pulmonalen Symptome nicht zuerst an Lungenfunktionsparametern wie dem FEV₁, sondern es tritt Husten, oft mit erhöhter Sputumproduktion, Rasseln und Pfeifen bei der Atmung auf. Ab dem 6. Lebensjahr ist Husten bereits bei über 90% der Patienten persistent. Strukturelle Lungenabnormalitäten sind schon in den ersten Lebensmonaten nachweisbar – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und „*Air trapping*“ (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks) (20). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung Clearance Index (LCI) gut und reproduzierbar messbar. Dies ist vor allem früher möglich als mittels des Lungenfunktionsparameters FEV₁, da die Lungenfunktion im Alter bis zu 10 Jahren oft noch gar nicht oder nur minimal beeinträchtigt ist, obwohl bereits die genannten Veränderungen der Lunge vorliegen. Durch die damit gegebene frühere Erkennung und daraus resultierend Interventionsmöglichkeit, kann einer Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig vorgebeugt, diese im Verlauf dadurch reduziert und damit die Lebensqualität verbessert und Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden.

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (21, 22). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (7, 23). Da der *Body Mass Index* (BMI) per se auch mit der Lungenfunktion (FEV₁) korreliert ist (24), profitieren Kinder, die einen besseren Gewichtszugewinn aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (25, 26) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments LUM/IVA für Kinder bereits ab dem 6. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.

Zu den bereits belegten positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren mit hF508del, kommen mit der Indikationserweiterung bereits für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren zusätzliche positive Effekte hinzu, die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung langfristig erhöhen werden. Der Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren die hF508del sind, wurde durch den G-BA als beträchtlich bewertet (27).

Die bereits in Modul 3 (Modul 3, Abschnitt 3.2.2, Abbildung 4) veranschaulichten Modellrechnungen zeigt, dass ein um beispielsweise 10 Jahre früherer Therapiebeginn mit

Lumacaftor/Ivacaftor (mit 8 statt mit 18 Jahren) bei Annahme eines über die Zeit konstanten positiven Therapieeffekts von Lumacaftor/Ivacaftor zu einem erheblichen Gewinn an Lebenserwartung führt. Für dieses Modell wurde beispielsweise einen Behandlungsbeginn im Alter von 8 Jahren (bei noch nicht reduzierter Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁% - hier 100,4% aus (28)) einem Behandlungsbeginn mit 18 Jahren (und dem dann bereits sehr ausgeprägten FEV₁-Abfall im Vergleich zu Gesunden – hier 75,5% aus (28)) gegenübergestellt. Eine kritische Grenze für das Überleben kann bei einem FEV₁% von beispielsweise 30% angesetzt werden – ein Schwellenwert, ab dem die Lebensqualität der Patienten jedenfalls sehr schwer reduziert ist und aus dem auch häufig lebensbedrohliche Zustände resultieren können. Nimmt man den Behandlungseffekt unter Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit hF508del (ab 12 Jahren) (Abfall pro Jahr 1,33% ermittelt aus der PROGRESS-Studie (29)) als über die Lebenszeit konstant an, so ergibt sich eine extrapolierte mittlere Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen die kritischen Grenze der Lungenfunktion um 8,7 Jahre. Dieser Zugewinn an „Lebenszeit“ wird allein durch eine 10 Jahre früher begonnene Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erreicht.

In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (30-32), welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit LUM/IVA zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang damit eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben (33-37). Insbesondere für die schwer erkrankten CF-Patienten mit der Mutation hF508del ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Zulassungsstudie VX14-809-109 ergibt sich wie oben dargestellt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Dieser Nachweis ist jedoch u.a. dadurch limitiert, dass bisher für diese jungen Patienten noch keine Langzeitdaten aus RCT zur Verfügung stehen und diese Patienten aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung in der Regel noch keine ausgeprägte Lungenfunktionseinschränkung aufweisen. Insofern sind aber die gezeigten positiven Effekte besonders zu würdigen. Es ist unbedingt zu berücksichtigen, dass der weitere Verlauf der Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor durch die Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, bereits bekannt ist und vom G-BA bewertet wurde (27).

Die Patienten der beiden Zulassungsstudien (TRAFFIC und TRANSPORT), die der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind (27)

zugrunde lagen (38), wurden in einer offenen Verlängerungsstudie für bis zu 96 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor + BSC nach dem bestimmungsgemäßen Gebrauch weiterbehandelt und beobachtet. Diese Studie (VX12-809-105, PROGRESS, NCT01931839) ist inzwischen publiziert (29). Insgesamt haben 92,9% der Patienten der beiden Zulassungsstudien, die sich auf der zugelassenen Lumacaftor/Ivacaftor-Dosierung befanden, die Verlängerungsstudie PROGRESS begonnen, es liegt also diesbezüglich kein Verzerrungspotential vor. Insgesamt beendeten 82% dieser Patienten 72 Wochen Behandlung in der Verlängerungsstudie (damit in Summe 96 Wochen Behandlungsdauer) und 42% 96 Wochen der Verlängerungsphase (damit in Summe 120 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor) (29). Auf diese Studie soll hier kurz eingegangen werden, um anhand der Ergebnisse zu demonstrieren, wie sich die Patienten, die die Grundlage für den „Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen“ darstellten, bei Weiterbehandlung über bis zu 1,5 Jahre (72 Wochen) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte entwickelt haben. Insgesamt liegt damit zusammengefasst für diese Patienten knapp 2 Jahre (96 Wochen) Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor vor. Es zeigt sich, dass bezüglich des FEV₁% auch nach insgesamt 96 bzw. 120 Wochen Behandlungsdauer noch ein positiver Effekt (versus Baseline) zu beobachten ist, der jedoch zu diesen Zeitpunkten nicht mehr statistisch signifikant ist. Trotzdem der fehlenden statistischen Signifikanz ist dieses Ergebnis sehr positiv, da damit gezeigt wurde, dass über die Dauer von 2 Jahren ein Abfall der Lungenfunktion durch den initialen positiven Effekt in den Zulassungsstudien vollkommen verhindert werden konnte. Der BMI ist in der Verlängerungsphase weiter angestiegen und zwar um statistisch signifikante 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,56 bis 0,81, $p < 0,0001$) zur Gesamt-Woche 96 bzw. 0,96 (95%-Konfidenzintervall 0,81 bis 1,11, $p < 0,0001$) zur Gesamt-Woche 120. Ebenso verhält es sich auch mit der Atemwegs-Domäne des Lebensqualitäts-Scores CFQ-R, die sich insgesamt um statistisch signifikante 5,7 Punkte (95%-Konfidenzintervall 3,8 bis 7,5, $p < 0,0001$) zur Gesamt-Woche 96 bzw. 3,5 Punkte (95%-Konfidenzintervall 1,3 bis 5,8, $p = 0,0018$) zur Gesamt-Woche 120 verbessert hat. Auch die Rate der Exazerbationen pro Jahr bleibt weiter auf dem sehr niedrigen Niveau der TRAFFIC und TRANSPORT-Studien. Dies betrifft zum einen allgemein die Rate des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation, sowie zum anderen die Rate schwerwiegender Exazerbationen, d.h. speziell, die zu einer Krankenhauseinweisung geführt haben, und auch von denjenigen Exazerbationen, die eine i.v. Antibiose erforderlich machten. Vergleicht man die in PROGRESS beobachteten Exazerbationsraten für diese Entitäten, so ergibt sich eine deutliche Reduzierung der Exazerbationshäufigkeiten, so, dass jeweils nur noch ca. die Hälfte der jeweiligen Exazerbationen pro Jahr auftreten, wie sie in der Placebo + BSC-Gruppe der Zulassungsstudien beobachtet worden waren. (29)

Insgesamt zeigt sich anhand der Ergebnisse der PROGRESS-Studie für Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, dass die Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor (auf der damaligen Basis von zwei RCTs mit 24 Wochen Behandlungsdauer) auch bei einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bis zu 120 Wochen (24 Wochen RCT + Weiterbehandlung 96 Wochen) gerechtfertigt ist. Auch wenn aus der PROGRESS-Studie kein Vergleich mit Placebo + BSC ableitbar ist, wird doch durch die nahezu vollständige Weiterbeobachtung der Patienten aus den Zulassungsstudien deutlich, dass sich die hauptsächlichen positiven patientenrelevanten Effekte fortsetzen und stabil

bleiben (Exazerbationsraten weiter auf nahezu 50% reduziert, Lebensqualität anhand der Atemwegsdomäne des CFQ-R) oder sogar weiter zunehmen (BMI)).

Insgesamt liegt mit dieser nicht vergleichenden Verlängerungsstudie eine gute weitere Evidenz vor, dass die Extrapolation der initial in der frühen Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet attestierten patientenrelevanten Effekte, die zur Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens geführt hatten (27), mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist.

Aufgrund der hier nochmals dargelegten besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer besonders schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder von 6 bis 11 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet und bei Extrapolation des bereits festgestellten beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im identischen Patientenkollektiv ab dem 12. Lebensjahr, ist Vertex der Auffassung, dass es sich in der **Zusammenschau** um einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** handelt, dessen Ausmaß in Richtung eines beträchtlichen Zusatznutzens weist. Diese Argumentation wird gestützt durch:

- a) den demonstrierten direkten patientenrelevanten Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der RCT VX14-809-109),
- b) den vergleichbaren bzw. weiter ansteigenden Behandlungseffekten in den patientenrelevanten Endpunkten bei bis zu 48 Wochen fortgeführter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor,
- c) den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei früherem Behandlungsbeginn entsprechend dieser Indikationserweiterung für Lumacaftor/Ivacaftor (6 bis 11 Jahre) und
- d) den vom G-BA bei den Patienten ab dem 12. Lebensjahr im Indikationsgebiet bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor.

Diese Evidenzlage hat - auf dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren - die CHMP dazu bewogen, dieser erstmalig für Kinder von 6 bis 11 Jahren zur Verfügung stehenden kausalen, krankheitsmodifizierenden Therapie bestehend aus Lumacaftor und Ivacaftor einen signifikanten klinischen Nutzen zu bescheinigen. Dieser beruht sowohl auf einer verbesserten Wirksamkeit als auch einem wesentlichen Beitrag zur Patientenversorgung im Vergleich zu den sonstigen verfügbaren Therapien, die nur einen symptomatischen Nutzen erreichen können. (39)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Hinweis auf nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Zusatznutzen im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor auf den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergeben sich die im Weiteren dargestellte Fragestellung und die angewandte Methodik für dieses Modul 4 des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) besitzt bereits seit November 2015 die Zulassung für Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. In diesem Dossier wird die Zulassungserweiterung für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren adressiert.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose gegenüber *Best Supportive Care* anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Die Fragestellung beschränkt sich dabei auf die Indikationserweiterung für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die an CF erkrankt sind und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Nachweis wird auf Basis einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) geführt.

Patientenpopulation

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

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention für Kinder von 6 bis 11 Jahren handelt es sich um die Gabe der Kombinationstablette aus Lumacaftor/Ivacaftor. Das Präparat wird als Filmtablette zweimal täglich (alle 12 Stunden) jeweils zwei Tabletten zu je 100 mg/125 mg unzerkaut eingenommen. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 400 mg/500 mg (Lumacaftor/Ivacaftor).

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bestanden keine Therapieoptionen für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die eine mit Lumacaftor/Ivacaftor vergleichbare, ursächliche Behandlung der CF ermöglichten. Die stattdessen eingesetzten Medikamente und Therapien umfassen die nach dem Stand der medizinischen Kenntnisse bestmöglichen Behandlungsmaßnahmen als *Best Supportive Care* (BSC), welche an die individuellen Bedürfnisse des Patienten angepasst sind und eine Linderung der mit CF assoziierten Symptome sowie den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel haben. Patienten mit CF, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, sind generell sehr schwer erkrankte Patienten. Die Krankheitsursache besteht sowohl in einer Einschränkung der Leitfähigkeit als auch der erheblich reduzierten Anzahl funktionsfähiger *CFTR*-Chloridkanäle. Patienten werden bis dato lebenslang bestmöglich symptomorientiert eingestellt. Die internationalen Leitlinien, gemäß welchen Therapieoptionen kombiniert werden können und sollten, sind weitgehend einheitlich; konkrete empfohlene Stufentherapieschemata gibt es jedoch nicht, und die Therapie der einzelnen Patienten wird angesichts des hochkomplexen Krankheitsbildes individuell bestimmt.

In der für die Nutzenbewertung primär relevanten RCT erfolgte die doppelblinde Behandlung der Patienten an hochspezialisierten CF-Zentren. Trotz bestmöglicher Qualifikation und Erfahrung an den beteiligten Studienzentren kann mit den im Rahmen der BSC zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, die in beiden randomisierten Vergleichsgruppen der dargestellten RCT gleichermaßen vorhanden waren, keine zufriedenstellende oder dauerhafte Symptomkontrolle erreicht werden. Lumacaftor/Ivacaftor ist die erste kausal wirksame Therapieoption, die sowohl in den dargestellten Studien randomisiert zusätzlich zu BSC gegeben wurde als auch nach der Zulassung im Therapiealltag zusätzlich zu BSC eingesetzt wird.

Der G-BA hat in einem frühen Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2012-B-050) am 29.11.2012 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, festgelegt (1). In einem

erneuten Beratungsgespräch (2014-B-134) wurde BSC als festgelegte Vergleichstherapie bestätigt (2) und in der darauf folgenden Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren vom G-BA anerkannt (3).

Zur Indikationserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor für die vorliegende Nutzenbewertung bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die hF508del sind, fand kein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem G-BA statt. Vertex geht davon aus, dass die im Februar 2015 vom G-BA für CF-Patienten ab 12 Jahren, die hF508del im CFTR-Gen sind, festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC auch für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren gültig ist, da in der Zeit seit Beratung bzw. G-BA Beschluss zu Lumacaftor/Ivacaftor keine neuen Therapien im Indikationsgebiet der CF zugelassen wurden. Es gibt hinsichtlich der BSC selbst auch keinen Unterschied zwischen den Patienten der Altersgruppe 6 bis 11 Jahre und denen der Altersgruppe ab 12 Jahren.

Daher wird *Best Supportive Care* als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt, wie sie im früheren Verfahren vom G-BA festgelegt wurde.

Endpunkte

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

Morbidität:

- Veränderung des *Lung Clearance Index* (LCI) über 24 Wochen
- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Responderanalysen der Lungenfunktion (absolut) (FEV₁%) zu Woche 24
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) zu Woche 24
- Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24
- Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24
- Exazerbationen:
 - Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
 - Anzahl von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Anzahl von i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
 - Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R_{Resp}) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) über 24 Wochen
- Veränderung der Punktzahl des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) für Eltern/Betreuer über 24 Wochen
- Veränderung des *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* Fragebogens (TSQM) über 24 Wochen

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle über 24 Wochen

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse
- Inzidenz der unerwünschten Ereignisse pro *System Organ Class* (SOC) über 24 Wochen

Studientypen

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen.

Es werden zusätzlich die Ergebnisse von zwei nicht randomisierten, einarmigen Studien, die im Zulassungsverfahren eine Rolle spielten, zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse der RCT, die den höheren Evidenzgrad besitzt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor wird anhand der Studien dargestellt, die die Kriterien erfüllen, die in der nachfolgenden Tabelle definiert sind. Auf Grundlage dieser Tabelle erfolgte der Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Patientenpopulation	Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1	Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder Patienten mit zystischer Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die nicht 6 bis 11 Jahre alt sind oder Personen ohne zystische Fibrose	1
Intervention	Lumacaftor/Ivacaftor 200 mg/250 mg alle 12 Stunden	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	<i>Best Supportive Care</i> (BSC) bei zystischer Fibrose	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	4
Studientyp	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	5	nicht randomisierte kontrollierte Studien	5
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	6	kürzer als 24 Wochen	6
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	7	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	7
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	8	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	8

Begründung der einzelnen Kriterien:**Patientenpopulation:**

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d.h. der Population der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels. Die hier zu beurteilende Indikationserweiterung umfasst die Behandlung von zystischer Fibrose bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Intervention:

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels für die Indikationserweiterung. Demnach ist für die 6- bis 11-jährigen Kinder die orale Einnahme von Lumacaftor/Ivacaftor 200 mg/250 mg (zwei Tabletten zu je 100 mg/125 mg) zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden (q12h) vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Für die Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren standen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung ausschließlich Therapieansätze zur Symptomlinderung zur Verfügung. In der im Rahmen des Dossiers aufgeführten klinischen Studie wurden diese bestehenden Therapien zusätzlich zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor weitergeführt. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse der Patienten und somit *Best Supportive Care* (BSC) (40). Der Einsatz verschiedener BSC-Bestandteile erfolgte dabei im Studienkollektiv insgesamt intensiver als diese in großen Kollektiven der Behandlungspraxis beschrieben sind (41). Zudem konnten diese Behandlungen im Verlauf der Studie individuell nach aktuellen Erkenntnissen weiter angepasst werden. Daher bildet der Studienarm, in dem die Patienten Placebo als randomisierte Therapie erhielten, die *Best Supportive Care* ab und eignet sich als Kontrollgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor.

Für die Ergebnisdarstellungen in diesem Modul 4 wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie genannt, d.h. LUM/IVA für Lumacaftor/Ivacaftor und PLA für Placebo. Dabei wird nicht jedes Mal erwähnt, dass beide Therapien jeweils zusätzlich zur bestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurden. Daraus ergibt sich, dass immer dann, wenn vom Vergleich LUM/IVA vs. PLA die Rede ist, eigentlich der Vergleich bzw. Effekt im Sinne des Zusatznutzens dargestellt ist.

Endpunkte:

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

Studientyp:

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

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von ansonsten relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer entspricht auch den Vorgaben zur Zulassung neuer Medikamente bei zystischer Fibrose (42). Ein Entwurf einer aktualisierten und deutlich überarbeiteten Version der CHMP-Guideline wurde für Oktober 2017 angekündigt (43). Diese neue Version soll der veränderten Situation seit der Zulassung von neuen Therapeutika (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor) dahingehend Rechnung tragen, dass nun seit einiger Zeit auch nicht nur symptomlindernde, sondern krankheitsverändernde („disease modifying“) Medikamente zur Verfügung stehen. Ausserdem wird auf die unterschiedlichen Schweregrade der einzelnen CF-Mutationen eingegangen, die frühe Intervention stärker hervorgehoben und in dem Zusammenhang auch auf alternative Marker zum Nachweis der Wirksamkeit eingegangen werden (43).

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

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse von zwei nicht randomisierten, einarmigen Studien, die im Zulassungsverfahren eine Rolle spielten, zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse der RCT, die den höheren Evidenzgrad besitzt. Aus diesem Grund wird auch auf das Durchführen einer systematischen Literaturrecherche für nicht randomisierte Studien verzichtet. Die Darstellung der beiden nicht randomisierten Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.2.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Am 20.11.2017 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Hierfür wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter (44) für die Suche nach RCT angewandt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Am 20.11.2017 erfolgte eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet. Diese wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

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

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

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

Ebenso wurde mit den Treffern aus den Studienregistern verfahren. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar - gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Das Design und die Methodik der beiden nicht randomisierten, einarmigen Studien, die zusätzlich und unterstützend im Dossier beschrieben werden, werden ebenso anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements inklusive von Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt (soweit möglich für Nicht-RCT).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer,

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Charakteristika der Studienpopulation:

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

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter
- *Body Mass Index* (BMI)
- Abstammung (weiß / schwarz / asiatisch / andere)
- Ethnie (hispanisch bzw. lateinamerikanisch / andere)
- Region (Nordamerika / Europa / Australien)
- *Lung Clearance Index* (LCI_{2,5})
- Prozentualer Anteil des FEV₁ am erwarteten Normalwert (FEV₁%)
- Schweißchloridkonzentration
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Bronchodilatoren in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von hypertonen Kochsalzlösungen in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Corticosteroiden in der Vortherapie (ja / nein)
- Behandlung mit Dornase alfa in der Vortherapie (ja / nein)
- Vorliegen einer Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (positiv / negativ)

Weitere Patientencharakteristika können den Studienberichten der eingeschlossenen RCT entnommen werden. Diese umfassen u.a. zusätzliche Parameter der Lungenfunktionsmessung sowie Angaben zur Körperstatur der Patienten.

Patientenrelevante Endpunkte:

- **Morbidität**

- ***Lung Clearance Index (LCI)***

Insbesondere für Kinder mit CF hat sich in den vergangenen ca. 10 Jahren zusätzlich zum FEV₁ immer stärker ein weiterer Parameter als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch als praktikabel herauskristallisiert. Dies hat besondere Bedeutung, nicht nur wegen der bekannten Schwierigkeiten, bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung zu realisieren, sondern vor allem, da bei Kindern mit CF die Lungenfunktion, gemessen mittels FEV₁, oft zwar noch nicht merklich reduziert ist, trotzdem aber bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (MRT) erkennbar sind und dadurch die Ventilationshomogenität bereits beeinträchtigt ist. Für die Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der *Lung Clearance Index* (LCI) als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (45).

Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 60 Jahren gibt (46) – ist inzwischen sehr gut erforscht und von der Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der Routine einsetzbar ist (47). Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der *European Respiratory Society* und der *American Thoracic Society* zum Gasauswaschtest (*Multiple-Breath Washout Test*, MBW-Test) (48), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (47). Der LCI ist ein globales Maß der Ventilationsinhomogenität. Er misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um das Markergas, das bei dem Test inhaliert wird, auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Atemmanöver gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5% (ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken (47). Dieser Wert wird als LCI_{2.5} bezeichnet und im vorliegenden Nutzendossier dargestellt. Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme Atemluft zurück als eine gesunde. Speziell in der CF kann mit dem LCI sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden (49), ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Darin ist die prinzipielle Patientenrelevanz des LCI begründet.

Der LCI hat inzwischen gezeigt, dass er eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patienten besitzt (49); der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5% (50). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (50). So liegt beispielsweise der mittlere LCI-Score bei gesunden Kindern (im Alter zwischen 6 und 16 Jahren) bei 6,5 während er bei Kindern mit CF (im identischen Altersbereich) mit 11,5 bereits deutlich erhöht ist (49) und sich damit auch sehr deutlich ausserhalb des Normalbereichs des LCI für diese Altersgruppe (95%-Konfidenzintervall des LCI-Normwertes 5,3 bis 7,3) befindet (51).

Außerdem ist von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kindern, dass die Messung des LCI nicht von der (subjektiven) Mitwirkung des

Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es beim FEV₁ der Fall ist (47). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.

Bezüglich der Sensitivität ist der LCI der Computertomografie sogar vergleichbar (52) und empfindlicher als der FEV₁ und insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet (52). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV₁ messbar sind) vorhersagen (53-55) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (45, 52, 55, 56). In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der o.g. Studie bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der FEV₁ z-Score, der FEF₂₅₋₇₅ z-Score oder der CFQ-R_{Resp}. (Studie wie weiter oben beschrieben, (55)). Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF-Patienten mit normalem FEV₁ (55). Auch die Schwere der CF-Mutation hat Einfluss auf den LCI, sowohl was dessen Höhe als auch die Progressionsgeschwindigkeit angeht (57). Diese Erkenntnisse belegen, dass der LCI multidimensional Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz des LCI bei Patienten mit CF, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinical important difference*, MCID) wurden bisher als Schwellenwerte eine intraindividuelle Änderung von 5% und ein Absolutwert im LCI z-Score von 2 genannt und angewendet (55, 58). Eine evidenzbasierte Herleitung dieser Schwellenwerte anhand von Interventionsstudien fehlt bisher jedoch. In zwei randomisierten Interventionsstudien (Crossover Studien) konnten ebenfalls statistisch signifikante Therapieeffekte auf der Basis der LCI-Änderung bei einer Behandlungsdauer von 4 Wochen konstatiert werden (59, 60). Die Effektstärke lag dabei bei ca. 10% (Dornase alfa) bzw. ca. 13% (hypertone Kochsalzlösung) vom LCI-Ausgangswert versus Placebo. Damit konnte die Sensitivität des LCI, Interventionseffekte abzubilden, nachgewiesen werden.

Dadurch ermöglicht die frühe Kenntnis des LCI auch eine frühere Interventionsmöglichkeit und damit eine bessere Lebensqualität und Prognose über die Lebenszeit von CF-Patienten. Einem Verlust an Lungenfunktion kann damit frühzeitig entgegen gewirkt werden, womit gemessene Abweichungen des LCI vom Normalwert für den Patienten unmittelbar relevant sind (61).

Operationalisierung: In der Studie wurden zu jedem Studienbesuch jeweils drei Messungen des Gausauswaschtests durchgeführt anhand derer Ergebnisse durch einen externen Anbieter zentral jeweils ein LCI_{2,5}-Wert bestimmt wurde. Die Messung sollte

jeweils vor der Bronchodilatation und vor der spirometrischen Untersuchung durchgeführt werden.

Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten,

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

Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgender Vorgaben erfolgen:

- Falls der MBW-Test des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite ein MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben.
- Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.
- Jeder MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.

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

Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinien der EMA für Arzneimittel bei der CF verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (42). Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (siehe Abschnitt 4.5.4) (62). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor FEV₁% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (63).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV₁% über 24 Wochen. Des Weiteren werden jeweils Responderanalysen für die absoluten

Veränderungen zu Woche 24 berichtet. Hierzu werden die Patienten anhand ihrer Ergebnisse mittels verschiedener Schwellenwerte in Responder bzw. Non-Responder klassifiziert (3% und 5%).

Operationalisierung: Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* (64) sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben:

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

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

Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen:

- Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. Die Häufigkeit, mit der dies in den Studien vorkam, ist dem Studienbericht nicht zu entnehmen. Unter der Annahme, dass dies mit vergleichbarer relativer Häufigkeit in jeweils beiden Studienarmen vorkam (und insgesamt selten), hat diese Tatsache keinen verzerrenden Einfluß auf die Schätzung des Behandlungseffektes.
- Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden.
- Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten.

Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der *American Thoracic Society* (64). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Wang (65). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. Die spirometrische Untersuchung sollte nach Durchführung des MBW-Tests und Erhebung des LCI erfolgen.

- **Veränderung des BMI sowie des BMI z-Score zu Woche 24**

Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie demnach sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß der aktuellen Richtlinien der EMA (42). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (66). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV₁% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV₁% (66). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (63), zudem wurde der BMI in früheren G-BA Beschlüssen zu Lumacaftor/Ivacaftor und zu Ivacaftor als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet (3-5). Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert.

Operationalisierung: Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen.

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

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

Der BMI z-Score wird für Kinder gemäß der *Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation des National Center for Health Statistics (NCHS)* berechnet (http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm):

$$z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , \quad L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , \quad L = 0 \end{cases}$$

X ist hierbei der BMI. L, M und S sind der vom *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) online gestellten Tabelle zu entnehmen.

- **Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24**

Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d.h. der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (67). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als normal betrachtet werden (68). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins zu beurteilen.

Operationalisierung: Zu jedem Studienzeitpunkt erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) der Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24.

- **Inzidenz von pulmonalen Exazerbationen und Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation anhand der:**

- **Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen**
- **Anzahl von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen**
- **Anzahl von i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen**
- **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**
- **Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen**

Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende oder Verschlechterungen von Beschwerden und Symptomen, die häufig aggressiver Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive intravenöser Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen.

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod (62, 69-72). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung (62). Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen das FEV₁ der CF-Patienten insgesamt schneller ab (62). Für Patienten mit COPD gelten analoge Zusammenhänge (73). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden (62, 69, 74). Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier Methoden der pulmonalen Therapie bei CF (75, 76). Das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor die Häufigkeit von Exazerbationen als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (63). Im Rahmen der Bewertung der Erstzulassung von Lumacaftor/Ivacaftor wurden pulmonale Exazerbationen schließlich als patientenrelevant anerkannt (3).

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

- Veränderung des Sputums (Auswurf)
- Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten)
- Verstärkter Husten
- Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit)
- Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie
- Fieber > 38°C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit; mit Sinus werden die Nasennebenhöhlen bezeichnet
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10%
- Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung

➤ **Lebensqualität**

- **Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (CFQ-RResp) über 24 Wochen**

- **Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen**
- **Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen**
- **Veränderung des TSQM über 24 Wochen**

Die Auswirkungen der CF sind multifaktoriell und betreffen nicht nur degenerative physiologische Veränderungen, sondern auch die Lebensqualität. Dazu gehören Depressionen, sowohl bei den Patienten als auch bei deren Betreuern und Angehörigen (77, 78). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (79, 80). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (81).

Bei dem verwendeten Fragebogen CFQ-R handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und Symptomatik durch die Patienten, welches die subjektive Wahrnehmung des Gesundheitszustandes anhand multidimensionaler Kriterien erfasst (81, 82). Bei einer systemischen Erkrankung wie der CF mit substanziellen Einschränkungen der Lebensqualität können die Ergebnisse aus der Erhebung dieser wichtige Einblicke in den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten vermitteln (83). Der Fragebogen CFQ-R ist ein spezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an CF leidender Patienten und wird in Studien im Indikationsgebiet der CF eingesetzt (84-88). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R (CFQ-R_{Resp}) wird als minimale klinisch bedeutsame Differenz (*minimal clinically important difference*, MCID) angegeben (89). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (82, 83, 90, 91).

Der CFQ-R für Kinder besteht aus insgesamt acht Domänen, die im Rahmen der Ergebnisdarstellung in Form von Mittelwertsdifferenzen und einer Responderanalyse (Domäne: Atmungssystem) dargestellt werden: sechs Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung) und zwei Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome).

Die spezielle Version des CFQ-R für Eltern und Betreuer umfasst elf Domänen und wurde von den Eltern/Betreuern der Patienten ausgefüllt. Dieser Fragebogen hat acht Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und drei Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome) zum Gegenstand.

Operationalisierung: Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten zu jedem Studienbesuch in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzt

Messungen ausgefüllt werden. Die Kinder füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus, die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich die spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Für jede Version des CFQ-R gilt, dass für jede Domäne jeweils ein Wert von 0 bis 100 erreichbar ist. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität bzw. Symptomatik.

- **Veränderung des TSQM über 24 Wochen**

Der TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*) ist ein standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation (92).

Mittels des TSQM werden anhand von 14 Fragen vier Dimensionen abgefragt: Effektivität, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit. Insbesondere durch die beiden Dimensionen „Effektivität“ und „Nebenwirkungen“ wird erkennbar, dass der TSQM die für Nutzenbewertungen relevanten Dimensionen Symptomatik/Morbidität und Verträglichkeit direkt abdeckt, weshalb diese vom Patienten getroffenen Einschätzungen unmittelbar patientenrelevant sind.

Operationalisierung: Die Patienten sollten den TSQM-Fragebogen im Rahmen der Visiten zu jedem Studienbesuch in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der TSQM musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden, auf Grundlage der Patientenerfahrungen in den 2-3 vorangegangenen Wochen. Für jede Dimension ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Patientenzufriedenheit.

➤ **Mortalität**

- **Mortalität**

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

Des Weiteren dient die Veränderung der Lungenfunktion zusätzlich zu ihrem Beitrag als Parameter für Morbidität auch als Surrogatparameter für die Mortalität (siehe Abschnitt 4.5.4).

➤ **Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit:**

Folgende Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit werden dargestellt:

- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen**
- **Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen**

- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse über 24 Wochen:**
 - Erhöhte Transaminasenwerte
 - Respiratorische Symptome
 - Respiratorische Ereignisse
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class (SOC) über 24 Wochen**

Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden im Rahmen der Studienauswertung gemäß MedDRA, Version 19.1, nach Systemorganklasse (SOC) und *Preferred Term* (PT) kodiert.

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

- unmittelbar lebensbedrohliche Situation
- stationäre Krankenhausaufnahme
- Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- kongenitale Anomalie / Geburtsfehler
- klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern)
- Tod

Zusätzlich werden alle unerwünschten Ereignisse pro SOC berichtet, die bis Woche 24 gemeldet wurden. Die Darstellung dieser Ereignisse auf SOC-Ebene dient dazu, einen vergleichenden Überblick über das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lumacaftor/Ivacaftor zu ermöglichen. In die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse nicht direkt einbezogen.

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

Dargestellte Effektschätzer

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

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

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-Konfidenzintervalle) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche Endpunkte die Ergebnisse anstatt mittels der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges' g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke (*Effect Size*) dargestellt. Ein Effekt gilt gemäß der IQWiG-Methodik (93) als klinisch relevant, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Hedges' g oberhalb von 0,2 liegt (bzw. analog die obere Grenze unterhalb von -0,2). Kontinuierliche Endpunkte werden mittels gemischter Modelle für wiederholte Messwerte (*Mixed Models for Repeated Measurement*, MMRM) ausgewertet. Nach welchen Variablen im Einzelfall adjustiert wird, ist in den jeweiligen Operationalisierungen angegeben.

Für Endpunkte, die über die Zeit mittels *Time-To-Event* Analysen ausgewertet werden, werden als Effektschätzer *Hazard Ratios* mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten berichtet. Des Weiteren werden Ereignisraten zu den Patientenjahren in Bezug gesetzt und mittels negativer Binomialregression *Rate Ratios* berechnet und mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

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

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich eine RCT für die Darstellung des Zusatznutzens eingeschlossen werden konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

Für den primären Studienendpunkt der Veränderung des LCI_{2,5} nach 24 Wochen war laut statistischem Analyseplan eine Sensitivitätsanalyse geplant, deren Ergebnis auch in diesem Dossier dargestellt wird. Dabei wird der Einfluss von fehlenden Werten bzw. die Robustheit des primären Ergebnisses mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) untersucht. Die fehlenden Werte werden mittels multipler Imputation ersetzt und der Endpunkt anschließend durch die ANCOVA ausgewertet. Das Ergebnis der Kovarianzanalyse wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 zum LCI_{2,5} dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Subgruppenfaktoren wurden analysiert:

- FEV₁% des Normwertes bei Baseline (< 90% / ≥ 90%)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Körpergewicht (< 25 kg / ≥ 25 kg)
- Region (Nordamerika / Europa / Australien)
- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden (ja / nein)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (positiv / negativ)
- Vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa (ja / nein).

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „FEV₁% bei Baseline“ und „Körpergewicht“ wurden ebenfalls *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Ersterer spiegelt den Schweregrad der Erkrankung wider. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

Der Subgruppenfaktor Alter wurde in diesem speziellen Fall der 6-11-Jährigen nicht untersucht, da diese Altersgruppe der Indikationserweiterung bereits eng genug eingegrenzt ist und eine weitere Unterteilung auch physiologisch nicht sinnvoll ist.

Für Endpunkte, die auf Ebene der gesamten Studienpopulation sowohl als Responderanalysen als auch als stetige Analyse der mittleren Änderungen (MMRM) berichtet werden, werden Subgruppenergebnisse ausschließlich für Responderanalysen dargestellt.

Lediglich für die Anzahl unerwünschter Ereignisse pro *System Organ Class* werden keine Subgruppenergebnisse präsentiert, da diese Darstellungen primär der generellen Charakterisierung des Verträglichkeitsprofils dienen sollen und einen Vergleich mit den analogen Angaben für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ermöglichen (38). Für eine separate Ableitung des Zusatznutzens sollen diese hier nicht herangezogen werden.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls im entsprechenden Fall ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt, d.h. der Interaktionstest einen p-Wert von < 0,05 zeigt (93). Die p-Werte der Interaktionstest für jeden untersuchten Subgruppenfaktor (pro Endpunkt) werden jedoch vollständig im Abschnitt 4.3.1.3.24 angegeben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

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

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da eine direkt vergleichende randomisierte Studie zur Bewertung des Zusatznutzens vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX14-809-109	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	LUM/IVA 200mg/250mg q12h oral, Placebo q12h oral

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, LUM = Lumacaftor, q12h = alle 12 Stunden

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Obige Tabelle bildet den Studienstatus zum 20.11.2017 ab.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

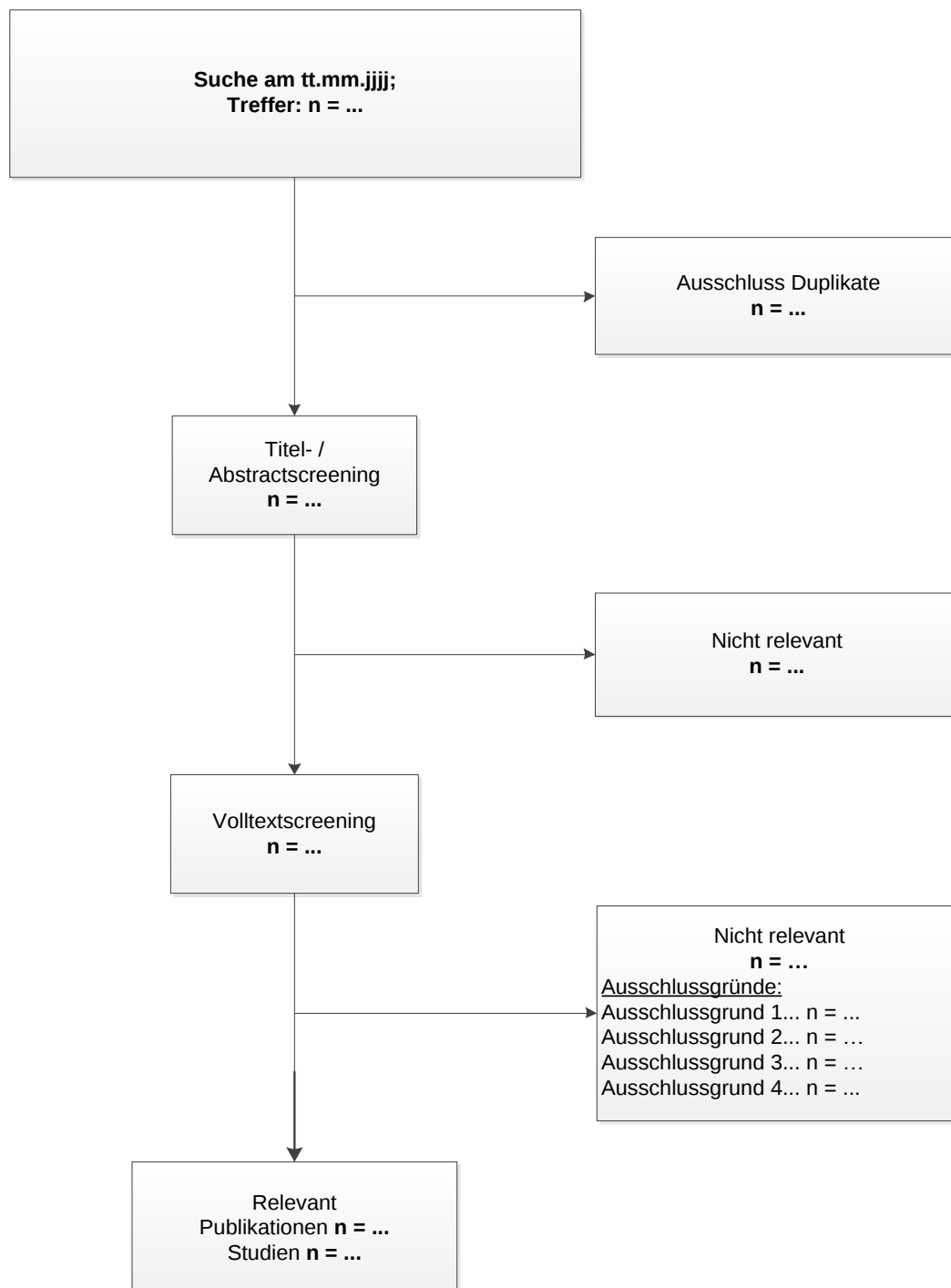
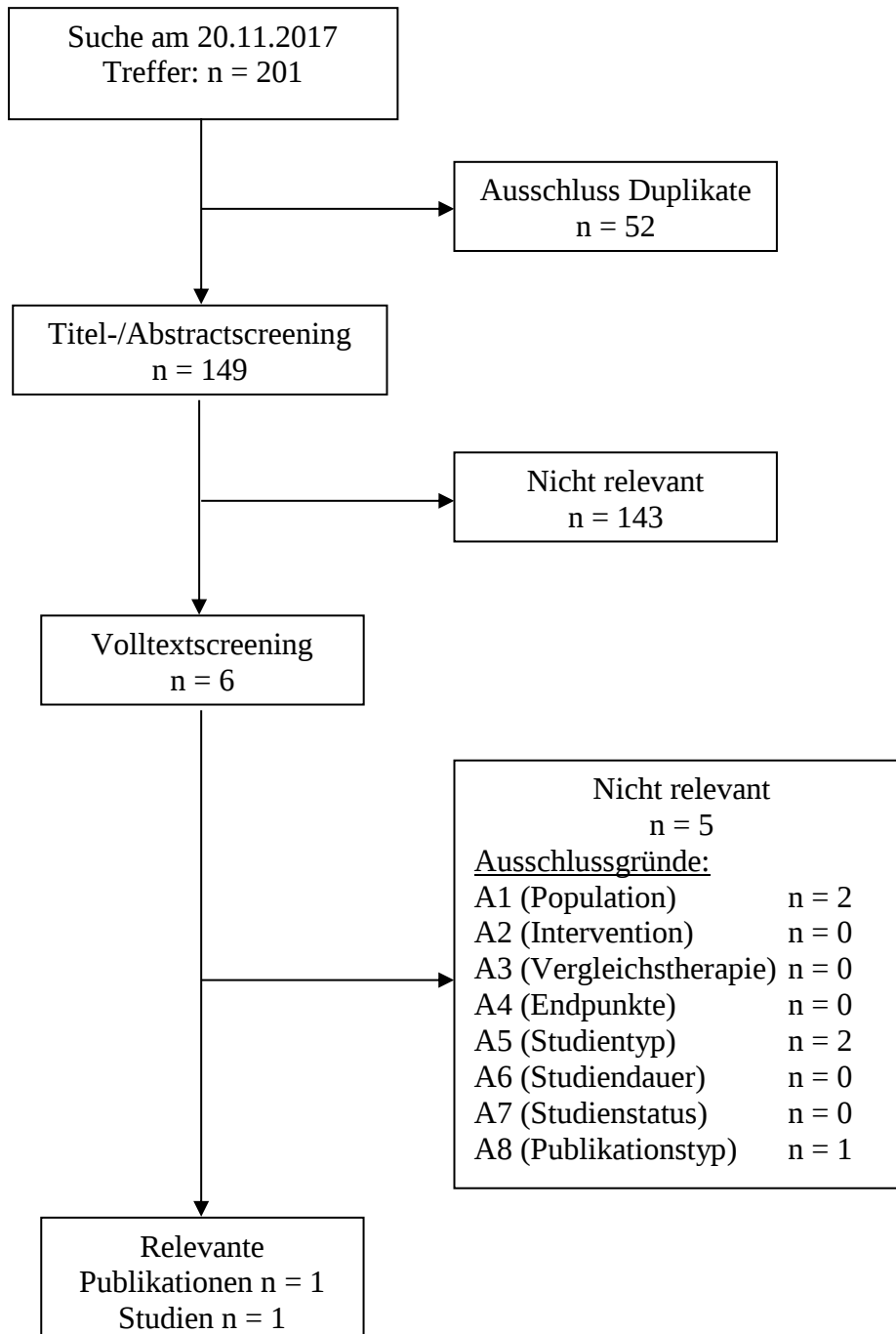


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel



4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
V14-809-109	clinicaltrials.gov [NCT02514473] (94) ICTRP (95) EUCTR (96) Parmnet.Bund (97)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern erfolgte am 20.11.2017.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
VX14-809-109	ja	ja	nein	ja (98)	ja (94-97)	ja (99)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX14-809-109	RCT, doppelblind, parallel	Patienten im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Studienarm 1: LUM/IVA (n=104) Studienarm 2: Placebo (n=102)	Behandlung: 24 Wochen Safety Follow-Up: 4 Wochen nach letzter verabreichter Studienmedikation	54 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien 07/2015 – 09/2016	LCI; FEV ₁ %, Schweißchlorid, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, LUM = Lumacaftor, LCI = Lung Clearance Index, FEV₁% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body-Mass-Index

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

Studie	LUM/IVA	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX14-809-109	LUM/IVA 200mg/250mg q12h, oral verabreicht	Placebo q12h, oral verabreicht	Behandlungsdauer: 24 Wochen

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, LUM = Lumacaftor, q12h = alle 12 Stunden

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

Studie VX14-809-109	LUM/IVA + BSC N=103	Placebo + BSC N=101
Geschlecht, n (%)		
männlich	40 (38,8)	43 (42,6)
weiblich	63 (61,2)	58 (57,4)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	8,7 ± 1,60	8,9 ± 1,59
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	16,38 ± 1,66	16,55 ± 1,96
BMI z-Score, Mittelwert ± SD	-0,14 ± 0,84	-0,14 ± 0,88
Abstammung, n (%)		
weiß	100 (97,1)	96 (95,0)
schwarz/afrikanisch-amerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch	0 (0,0)	1 (1,0)
amerikanisch-indianisch/aus Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
von Hawaii bzw. anderer pazifischen Insel	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht erfasst	1 (1,0)	2 (2,0)
andere	2 (1,9)	2 (2,0)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	0 (0,0)	2 (2,0)
andere	101 (98,1)	97 (96,0)
nicht erfasst	1 (1,0)	2 (2,0)
unbekannt	1 (1,0)	0 (0,0)
Region, n (%)		
Nordamerika	59 (57,3)	60 (59,4)
Europa	28 (27,2)	29 (28,7)
Australien	16 (15,5)	12 (11,9)

LCI _{2,5} zu Baseline, Mittelwert ± SD	10,30 ± 2,36	10,26 ± 2,24
LCI _{2,5} zu Baseline, n (%)		
< 7,5	3 (2,9)	5 (5,0)
≥ 7,5	100 (97,1)	96 (95,0)
FEV ₁ % zu Baseline, Mittelwert ± SD [%]	88,8 ± 13,7	90,7 ± 10,8
FEV ₁ % zu Baseline, n (%)		
< 70%	10 (9,7)	1 (1,0)
≥ 70% bis < 90%	42 (40,8)	47 (46,5)
≥ 90% bis ≤ 105%	38 (36,9)	44 (43,6)
> 105%	12 (11,7)	9 (8,9)
Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Mittelwert ± SD [mmol/L]	102,6 ± 10,3	103,4 ± 9,8
Inhalation von Antibiotika aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	20 (19,4)	30 (29,7)
nein	83 (80,6)	71 (70,3)
Inhalation von Bronchodilatoren aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	85 (82,5)	82 (81,2)
nein	18 (17,5)	19 (18,8)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	67 (65,0)	54 (53,5)
nein	36 (35,0)	47 (46,5)
Inhalation von Corticosteroiden aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	38 (36,9)	47 (46,5)
nein	65 (63,1)	54 (53,5)
Behandlung mit Dornase alfa aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	88 (85,4)	88 (87,1)
nein	15 (14,6)	13 (12,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infektion innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)		
ja	44 (42,7)	43 (42,6)
nein	59 (57,3)	58 (57,4)
Quelle: Tabellen 14.1.3.1 und 14.1.4.1 im Studienbericht		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Patienten sind hinsichtlich der Patientencharakteristika auch aufgrund des randomisierten Studiendesigns sehr gut vergleichbar in den beiden Studienarmen. Geringere Abweichungen liegen lediglich bezüglich der spezifischen Vorbehandlungen (Antibiotika, hypertone Kochsalzlösung, Corticosteroide) vor.

Alle Patienten in der RCT sollten möglichst während der gesamten Studiendurchführung weiterhin ihre individuelle Therapie für CF erhalten, auf die sie bereits mindestens vier Wochen vor Randomisierung eingestellt waren. Damit besteht für alle Studienpatienten im Studienverlauf eine *Best Supportive Care* für CF. Aus Tabelle 4-11 ist ersichtlich, zu welchen hohen Anteilen die Studienpatienten wesentliche Bestandteile der *Best Supportive Care* für CF zum Randomisierungszeitpunkt (oder unmittelbar davor) in Anspruch nahmen. Aus den Studienberichten der beiden Phase III-Studien ist ersichtlich, dass im Verlauf der 24-wöchigen doppelblinden Studienperiode Anpassungen bezüglich der Begleitmedikation erfolgten, womit weiterhin untermauert wird, dass die Patienten individuell angepasste BSC parallel zur randomisierten Studienmedikation erhielten.

Da über 95% aller eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX14-809-109	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VX14-809-109 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig durch einen vorab generierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war während der gesamten Studiendauer weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Endpunkt	untersucht in Studie VX14-809-109
Morbidität: absolute Veränderung des LCI _{2,5} über 24 Wochen	ja
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24	ja
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen	ja
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24	ja
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	ja
Morbidität: Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24	ja
Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Anzahl von i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	ja

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen	ja
Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen	ja
Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen	ja
Mortalität über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro <i>System Organ Class</i> über 24 Wochen	ja

4.3.1.3.1 „Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen“ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Der <i>Lung Clearance Index</i> (LCI) gilt als Marker für Veränderungen in den peripheren Atemwegen. Der LCI wird mittels des sog. <i>Multiple-Breath Washout</i> Tests (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Hierbei atmet der Patient zunächst Stickstoff (N₂) und anschließend reine Atemluft ein. Gemessen wird dann, wie viele Atemzüge nötig sind bis der Stickstoff „ausgewaschen“ ist, d.h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI_{2,5} gibt die Anzahl der Atemmanöver an, bis nur noch 2,5% (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind. In der Studie wurden zu jedem Studienbesuch jeweils drei Messungen durchgeführt anhand derer Ergebnisse durch einen externen Anbieter zentral jeweils ein LCI_{2,5}-Wert bestimmt wurde. Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten, • der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte der MBW-Test sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollte der MBW-Test vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgender Vorgaben erfolgen: • Falls der MBW-Test des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite ein MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jeder MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Der MBW-Test sollte jeweils vor der spirometrischen Untersuchung durchgeführt werden. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des LCI_{2,5} von Baseline über 24 Wochen dargestellt im Sinne eines gemittelten Gesamteffekts dieser beiden Zeitpunkte im Vergleich zu Baseline. Die primäre Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt. Im Modell wurde nach Körpergewicht, FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt und Baseline-LCI_{2,5} adjustiert. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse werden zusätzlich die Ergebnisse einer Kovarianzanalyse, bei der die fehlenden Werte mittels multipler Imputation ersetzt werden, dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet, einzustufen.

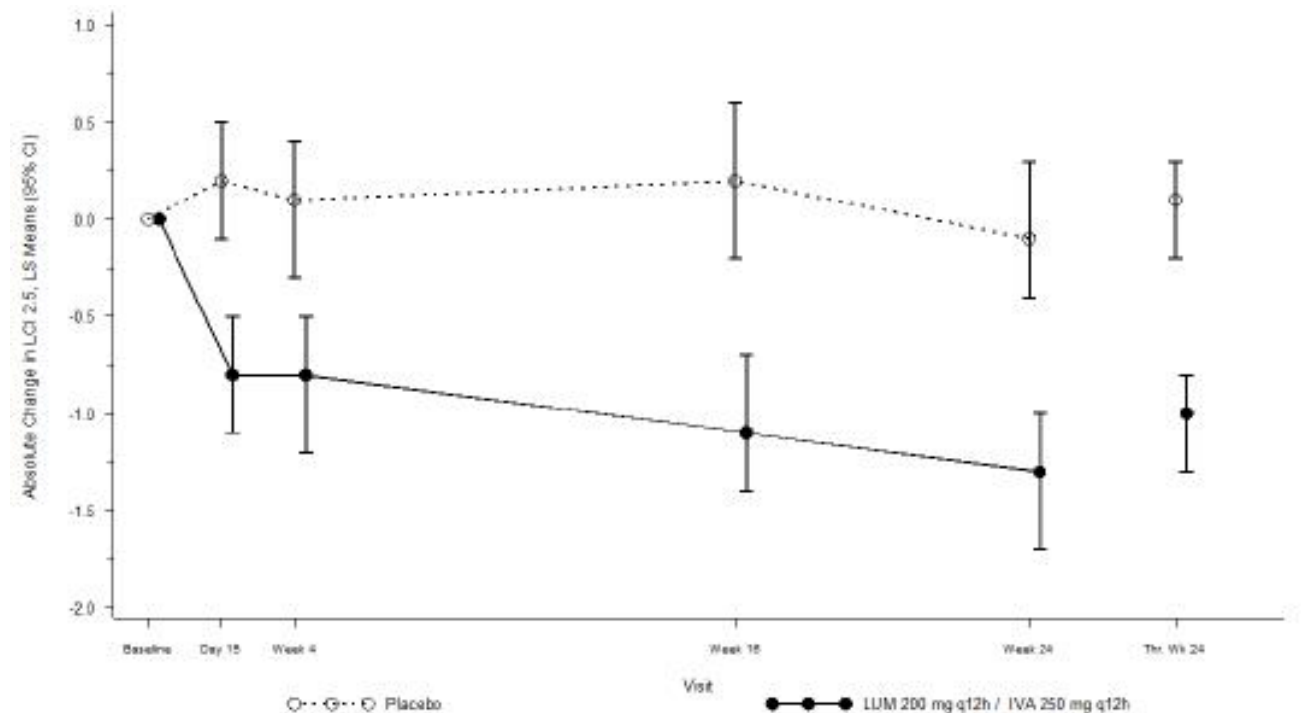
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Morbidität: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
VX14-809-109							
LUM/IVA	103	10,30±2,36	85	8,92±1,89	-1,00±1,41	-1,09 [-1,43;-0,75]	-0,83 [-1,12;-0,54]
PLA	101	10,26±2,24	85	10,07±2,27	0,08±1,41	p<0,001	p<0,001
Quelle: Tabelle 009 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Gewicht (Screening), FEV ₁ % (Screening) und Baseline LCI _{2,5} adjustiert							

Der LCI_{2,5} nimmt unter LUM/IVA um durchschnittlich einen Atemzug ab, während unter Placebo keine Veränderung zu erkennen ist. Die Differenz der mittleren Änderungen ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von LUM/IVA (p<0,001).

Nachfolgende Abbildung zeigt die Veränderung während des gesamten Studienzeitraums.

Abbildung 2: „Morbidity: absolute Veränderung des LCI_{2,5}“ im Studienverlauf

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, die vor Studiendurchführung in statistischen Analyseplan festgelegt wurde.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen - Sensitivitätsanalyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie VX14-809-109	ANCOVA
	Differenz LUM/IVA – PLA 95%-KI p-Wert
	-1,20 [-1,84;-0,55] p<0,001
Quelle: Tabelle 14.2.1.2.2.1 im Studienbericht	
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, KI = Konfidenzintervall, ANCOVA = Analysis of Covariance	
ANCOVA: Kovarianzanalyse mit den Variablen Gewicht (Screening), FEV ₁ % (Screening) und LCI _{2,5} (Baseline)	

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Auswertung mittels MMRM. Auch in der hier dargestellten Kovarianzanalyse mit multipler Imputation zeigt sich ein vergleichbar stark ausgeprägter Effekt zugunsten von LUM/IVA ($p < 0,001$).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 „Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, • der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (64). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Wang (65). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV₁% von Baseline über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt adjustiert. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
VX14-809-109						
LUM/IVA	102	88,82±13,75	92	90,61±12,99	0,50±8,08	2,42
PLA	101	90,73±10,80	92	89,71±11,82	-1,91±6,83	[0,42;4,43] p=0,018
Quelle: Tabelle 010 in den Zusatzanalysen						
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements						
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt adjustiert.						

Während sich die Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁% unter LUM/IVA über 24 Wochen Behandlung im Mittel um einen halben Prozentpunkt erhöht, fällt sie unter Placebo um ca. 2 Prozentpunkte ab. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA (p=0,018).

Eine absolute Verbesserung unter LUM/IVA über 24 Wochen im Vergleich zu Placebo (+BSC) von ca. 2,5% in der FEV₁% stellt einen wesentlichen patientenrelevanten Effekt dar. Er zeigt, dass die Kombination LUM/IVA bei dieser Behandlungsdauer eine unmittelbare (Anfangs-)Verbesserung der Lungenfunktion bewirkt und damit den im natürlichen Verlauf fortschreitenden Abfall der Lungenfunktionseinschränkung verlangsamen kann. Bei Langzeitbehandlung wird sich dieser Effekt voraussichtlich weiter erhöhen und so merkliche Symptomlinderung und auch eine Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten mit sich bringen.

In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (74) wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (vgl. Abschnitt 4.5.4), die hier präsentierten Ergebnisse sind daher in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Veränderung während des gesamten Studienzeitraums.

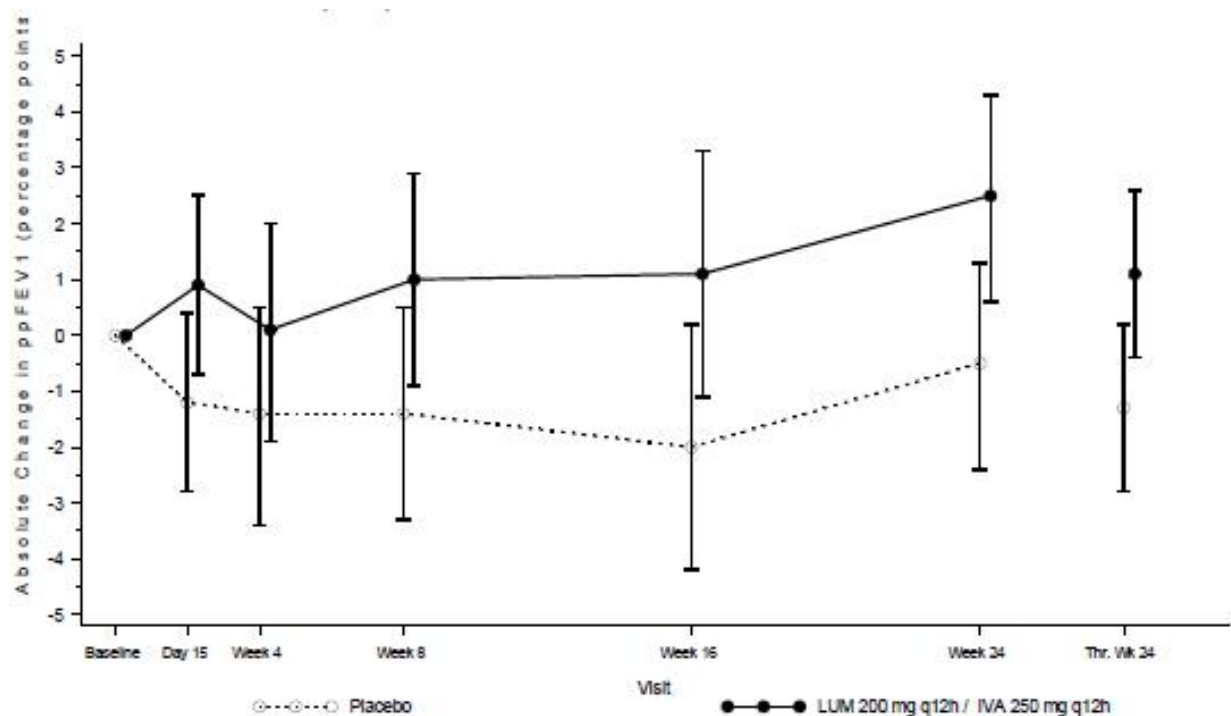


Abbildung 3: „Morbidity: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)“ im Studienverlauf

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.3 „Morbidität: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24“ – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, • der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (64). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Wang (65). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. In diesem Abschnitt werden die Responderraten für zwei verschiedene Schwellenwerte ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV₁ um mindestens den angegebenen Schwellenwert zu Woche 24 gegenüber Baseline verbessert hat. Folgende zwei Schwellenwerte werden verwendet: • < 3% vs. $\geq$ 3% • < 5% vs. $\geq$ 5% Diese Schwellenwerte werden wie angegeben zur Ermittlung der Responderraten auf die absoluten FEV₁-Änderungen angewandt. Als Effektschätzer werden jeweils das Relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz angegeben. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 3% vs. ≥ 3%					
VX14-809-109	92	92	43 (46,7)	26 (28,3)	1,67 [1,13;2,47], p=0,010 2,31 [1,24;4,30], p=0,008 18,5% [4,7%;32,2%], p=0,008
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%					
VX14-809-109	92	92	32 (34,8)	22 (23,9)	1,47 [0,94;2,32], p=0,086 1,75 [0,91;3,37], p=0,092 10,9% [-2,2%;23,9%], p=0,103
Quelle: Tabelle 011 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Anzahl der Responder ist für den Schwellenwert von 3% deutlich höher im LUM/IVA-Arm als unter Placebo (46,7% vs. 28,3%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA (p=0,010). Für den Schwellenwert von 5% liegt ebenfalls ein numerischer Trend zugunsten von LUM/IVA vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (74) wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (vgl. Abschnitt 4.5.4), die hier präsentierten Ergebnisse sind daher in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.4 „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, • der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Während der Screeningphase konnte die spirometrische Untersuchung sowohl vor als auch nach der Bronchodilatation durchgeführt werden. Im weiteren Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: • Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (64). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Wang (65). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des FEV₁% von Baseline über 24 Wochen dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt adjustiert. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Morbidity: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 [%] Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD [%]	N	Mittelwert ± SD [%]		[%] Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
VX14-809-109							
LUM/IVA	102	88,82±13,75	92	90,61±12,99	1,46±11,10	3,16	0,33
PLA	101	90,73±10,80	92	89,71±11,82	-1,71±7,82	[0,64;5,68] p=0,014	[0,05;0,61] p=0,022
Quelle: Tabelle 012 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt adjustiert.							

Die relative Veränderung des FEV₁% beträgt unter LUM/IVA ca. 1,5%, unter Placebo -1,7%. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA (Hedges'g: p=0,022).

In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (74) wurde FEV₁% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert (vgl. Abschnitt 4.5.4), die hier präsentierten Ergebnisse sind daher in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen.

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.5 „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt adjustiert. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
VX14-809-109							
LUM/IVA	103	16,38±1,66	98	16,81±1,83	0,40±0,73	0,11 [-0,08;0,31]	0,16 [-0,12;0,44]
PLA	101	16,55±1,96	97	16,85±1,96	0,29±0,64	p=0,252	p=0,262
Quelle: Tabelle 014 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt adjustiert.							

Der BMI nimmt unter LUM/IVA im Mittel mehr zu als unter Placebo – wobei diese Änderungen jeweils statistisch signifikant sind. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht statistisch signifikant.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Veränderung während des gesamten Studienzeitraums.

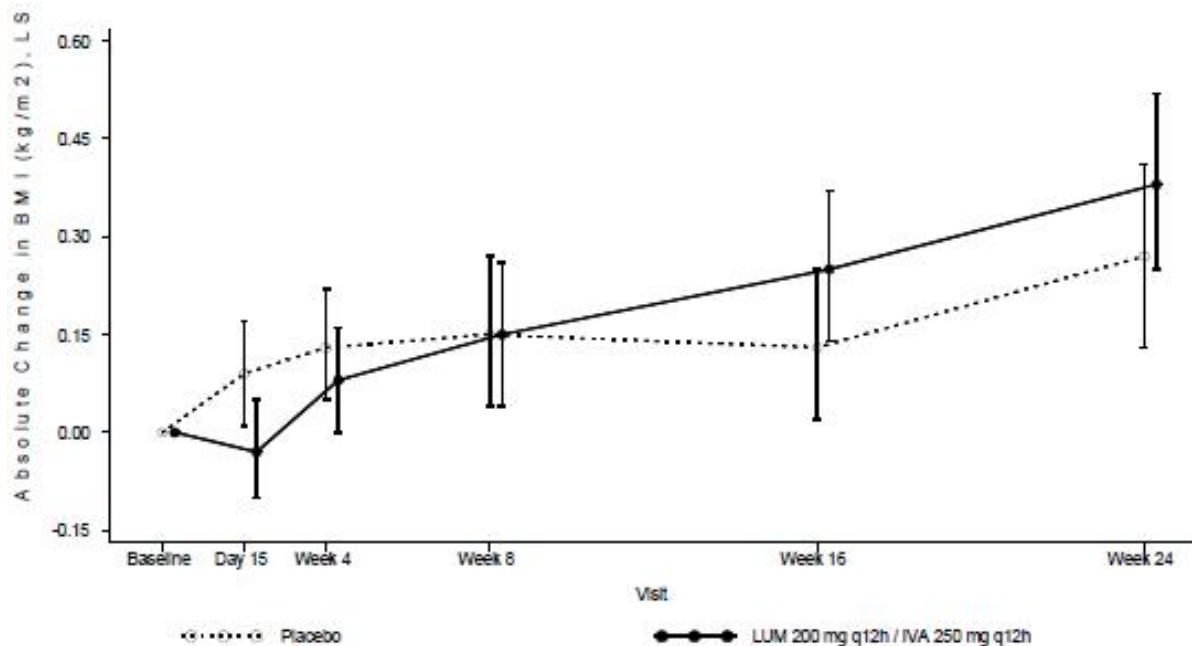


Abbildung 4: „Morbidity: Veränderung des BMI“ im Studienverlauf

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.6 „Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{(\text{Körpergröße [m]})^2}$ Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der <i>Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation</i> des <i>National Center for Health Statistics (NCHS)</i> berechnet: http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm. Der BMI z-Score berechnet sich nach folgender Formel: $z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$ X ist hierbei der BMI. L, M und S sind der vom <i>Centers of Disease Control and Prevention (CDC)</i> online gestellten Tabelle (s.o.) zu entnehmen. Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI z-Score von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt adjustiert. Zusätzlich wird beschrieben, welche der Patienten, die bei Baseline Gedeihstörungen aufwiesen (BMI z-Score < 0) zu Woche 24 einen BMI z-Score ≥ 0 erreicht hatten. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set (FAS)</i>.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
VX14-809-109						
LUM/IVA	103	-0,14±0,84	98	-0,05±0,81	0,08±0,36	0,03
PLA	101	-0,14±0,88	97	-0,10±0,81	0,05±0,35	[-0,07;0,13] p=0,565
Quelle: Tabelle 015 in den Zusatzanalysen						
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements						
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt adjustiert.						

Die mittleren Veränderungen sind gering und vergleichbar in beiden Studienarmen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Bei Betrachtung der Responder hinsichtlich des BMI z-Scores (d.h. die Patienten, die von einem BMI z-Score bei Baseline von < 0 (d.h. die Gedeihstörungen hatten) auf einen Wert ≥ 0 zu Woche 24 verbessert haben (und damit mindestens einen BMI z-Score entsprechend dem 50. Perzentil gesunder Kinder erreichten), ergibt sich ein numerischer Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor (9 von 48 Kindern, 15,8%) im Vergleich zu Placebo (4 von 46 Kindern, 8,0%). Dieser Unterschied erreicht keine statistische Signifikanz, deutet jedoch darauf hin, dass mehr Kinder bezüglich des BMI z-Score unter Lumacaftor/Ivacaftor profitieren als unter Placebo. Diese Verbesserung hat die CHMP separat gewürdigt (100).

Nachfolgende Abbildung zeigt die Veränderung während des gesamten Studienzeitraums.

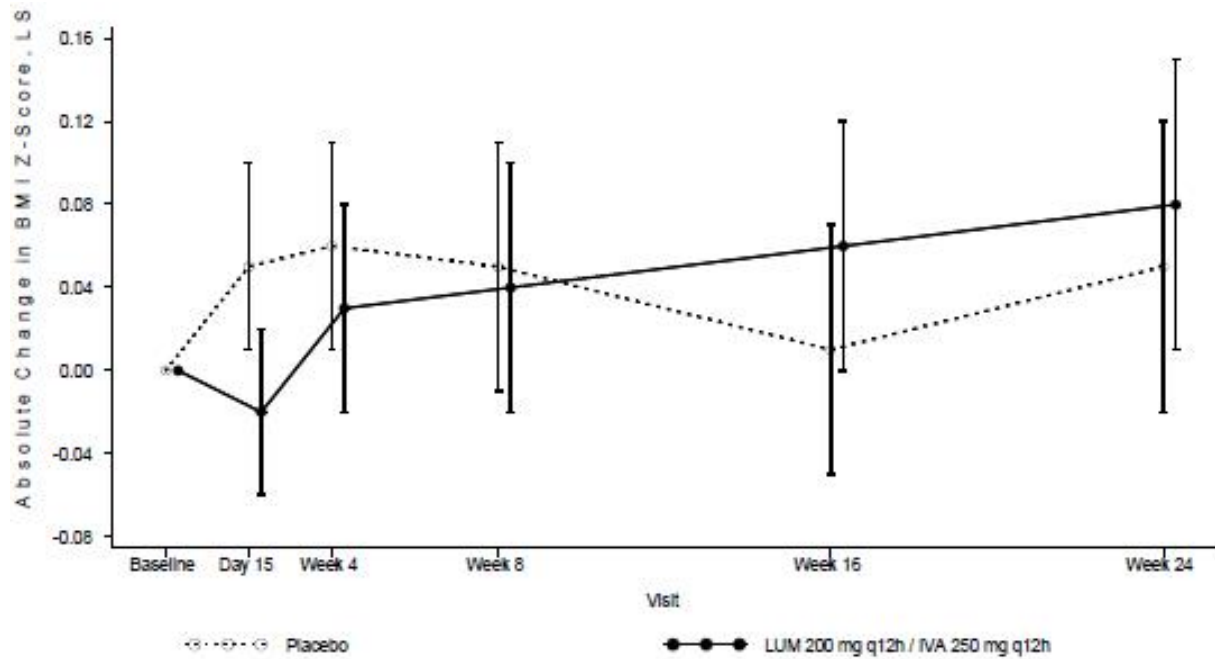


Abbildung 5: „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score“ im Studienverlauf

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.7 „Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Zu jedem Studienbesuch erfolgte die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor. Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline zu Woche 24 dargestellt. Die Analyse erfolgt mittels der MMRM-Methode (Mixed Model for Repeated Measurement): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV1% zum Screening-Zeitpunkt und nach der Baseline-Schweißchloridkonzentration adjustiert. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert $\pm$ SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert $\pm$ SD	N	Mittelwert $\pm$ SD		Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
VX14-809-109							
LUM/IVA	102	102,6 $\pm$ 10,35	90	80,4 $\pm$ 16,50	-21,66 $\pm$ 15,17	-24,86 [-28,33;-21,39]	-2,01 [-2,37;-1,65]
PLA	101	103,4 $\pm$ 9,79	93	106,6 $\pm$ 10,55	3,17 $\pm$ 8,44	p<0,001	p<0,001
Quelle: Tabelle 013 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung $\times$ Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV1% zum Screening-Zeitpunkt und nach der Baseline-Schweißchloridkonzentration adjustiert.							

Die Konzentration des Schweißchlorids nimmt im LUM/IVA-Arm deutlich ab, im Mittel um mehr als 20 mmol/L. Im Placebo-Arm hingegen steigt sie leicht an. Dieser Unterschied ist

statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA ($p < 0,001$). Es wird damit belegt, dass das kausale Therapieprinzip der Kombination aus LUM/IVA bei den schwer betroffenen Patienten, die hF508del sind, extrem wirksam zum Tragen kommt und damit die Basis für Symptomlinderung und Prognoseverbesserung geschaffen wird.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Veränderung während des gesamten Studienzeitraums.

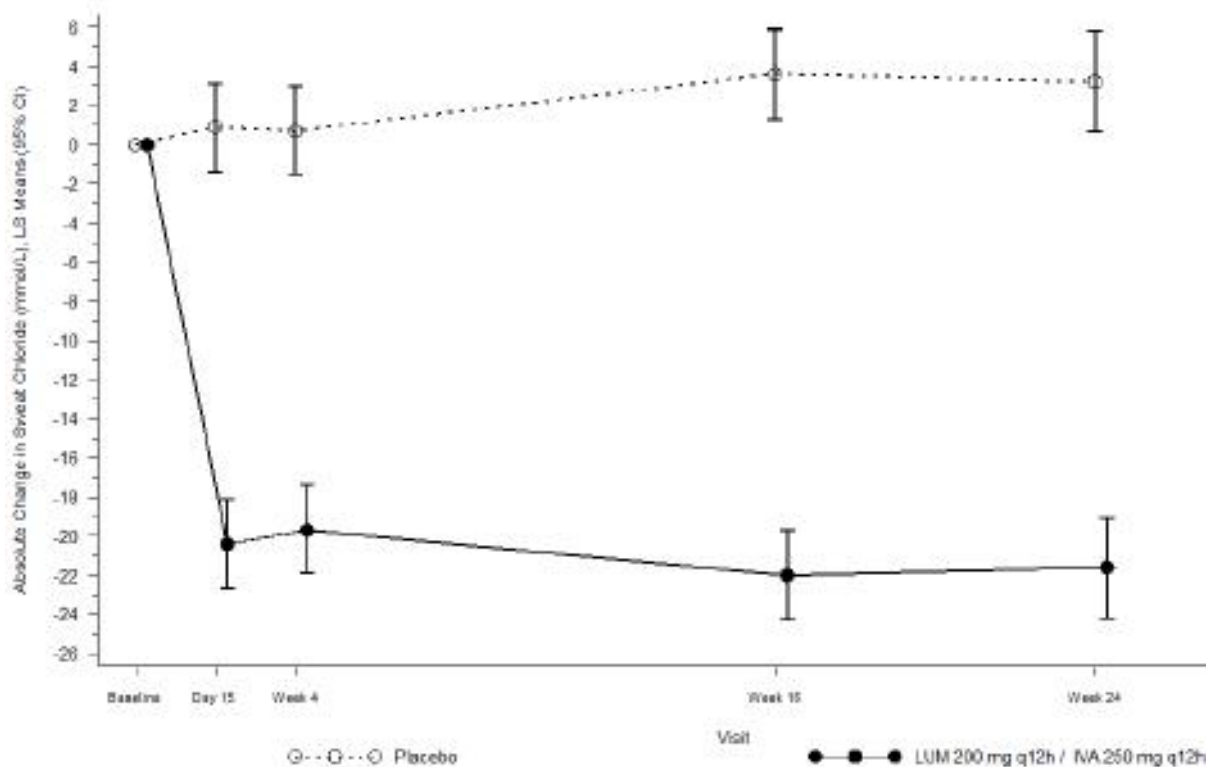


Abbildung 6: „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration“ im Studienverlauf

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.8 „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden jeweils die Anzahl der Patienten mit Exazerbationen, die Anzahl der Exazerbationen sowie die zugehörigen Patientenjahre dargestellt. Es werden <i>Rate Ratios</i> als Effektschätzer angegeben, die mittels eines negativen Binomialmodells bestimmt werden (adjustiert für Gewicht [Screening] und FEV1% [Screening]; log(Studienzeit) als Offset). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%) Ereignisse insgesamt / Patientenjahre Ereignisrate pro Patientenjahr ^a [95% KI]		Rate Ratio ^a [95% KI] p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
jedwede pulmonale Exazerbation					
VX14-809-109	103	101	20 (19,4) 24 / 50,0 0,54 [0,35;0,83]	15 (14,9) 18 / 49,8 0,40 [0,25;0,66]	1,33 [0,70;2,53] p=0,386
pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung					
VX14-809-109	103	101	8 (7,8) 8 / 50,0 0,15 [0,07;0,34]	5 (5,0) 6 / 49,8 0,11 [0,05;0,28]	1,33 [0,44;3,99] p=0,608
pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe					
VX14-809-109	103	101	7 (6,8) 7 / 50,0 0,14 [0,06;0,32]	5 (5,0) 6 / 49,8 0,12 [0,05;0,29]	1,17 [0,37;3,67] p=0,786
Quellen: Tabellen 016, 017 und 018 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					
^a Negative Binomialregression: adjustiert für Gewicht (Screening) und FEV ₁ % (Screening); log(Studienzeit) als Offset					

Die Ereignisraten sind jeweils leicht höher unter LUM/IVA als unter Placebo. Die Unterschiede sind jeweils nicht statistisch signifikant.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.9 „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten pulmonalen Exazerbation dargestellt. Es werden <i>Hazard Ratios</i> als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht und FEV1% (Screening)). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

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

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	mediane Zeit bis zum Ereignis Median [95%-KI]	Hazard Ratio ^a LUM/IVA vs. PLA HR [95%-KI] p-Wert
VX14-809-109	LUM/IVA PLA	103 101	20 (19,4%) 15 (14,9%)	NA [NA - NA] NA [NA - NA]	1,452 [0,743 - 2,837] p=0,276
Quellen: Tabelle 019 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar					
^a Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht und FEV ₁ % (Screening)					

Es liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Die folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurven pro Therapiearm bis zu Woche 24.

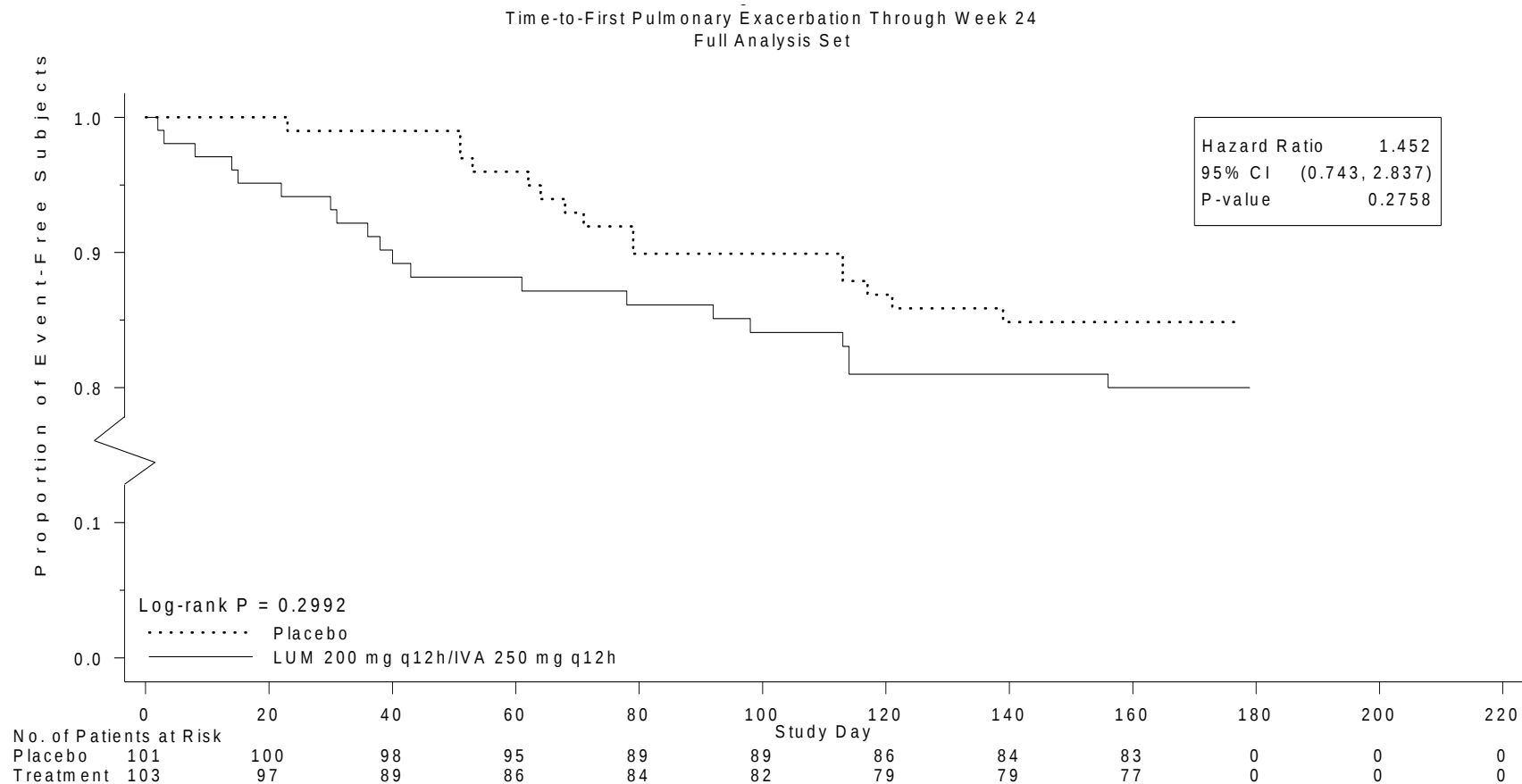


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

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

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

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

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation dargestellt. Es werden <i>Hazard Ratios</i> als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht und FEV1% (Screening)). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

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

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	mediane Zeit bis zum Ereignis Median [95%-KI]	Hazard Ratio ^a LUM/IVA vs. PLA HR [95%-KI] p-Wert
VX14-809-109	LUM/IVA PLA	103 101	8 (7,8%) 5 (5,0%)	NA [NA - NA] NA [NA - NA]	1,613 [0,527 - 4,937] p=0,402
Quellen: Tabelle 020 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar					
^a Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht und FEV ₁ % (Screening)					

Es liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Die folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurven pro Therapiearm bis zu Woche 24.

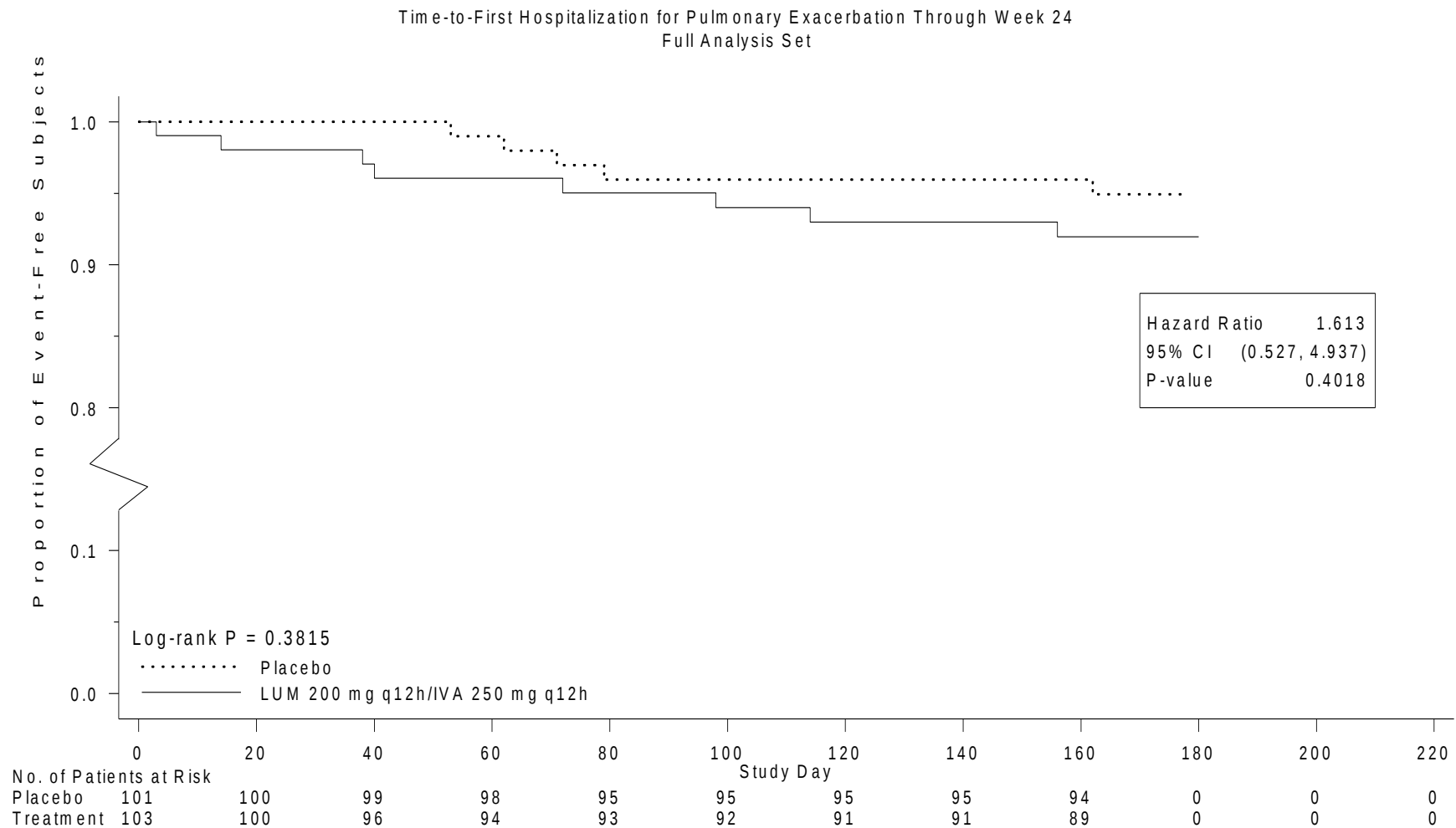


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.11 „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von „Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Eine pulmonale Exazerbation war im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie definiert als das Auftreten von mind. vier der folgenden Symptome/Zeichen, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) erforderlich machten: • Veränderung des Sputums (Auswurf) • Neue oder verstärkte Hämoptyse (Bluthusten) • Verstärkter Husten • Verstärkte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) • Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie • Fieber > 38°C • Anorexie oder Gewichtsverlust • Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit • Veränderung des Sinusausflusses • Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums • Abnahme der Lungenfunktion um 10% • Auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiographische Veränderung In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Analyse der Dauer bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation dargestellt. Es werden <i>Hazard Ratios</i> als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (adjustiert für Geschlecht und FEV1% (Screening)). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Behandlung	Anzahl der Patienten in der Analyse N	Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)	mediane Zeit bis zum Ereignis Median [95%-KI]	Hazard Ratio ^a LUM/IVA vs. PLA HR [95%-KI] p-Wert
VX14-809-109	LUM/IVA PLA	103 101	7 (6,8%) 5 (5,0%)	NA [NA - NA] NA [NA - NA]	1,401 [0,444 - 4,420] p=0,565
Quellen: Tabelle 021 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar					
^a Cox PH Regression: adjustiert für Geschlecht und FEV ₁ % (Screening)					

Es liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Die folgende Abbildung zeigt die Kaplan-Meier-Kurven pro Therapiearm bis zu Woche 24.

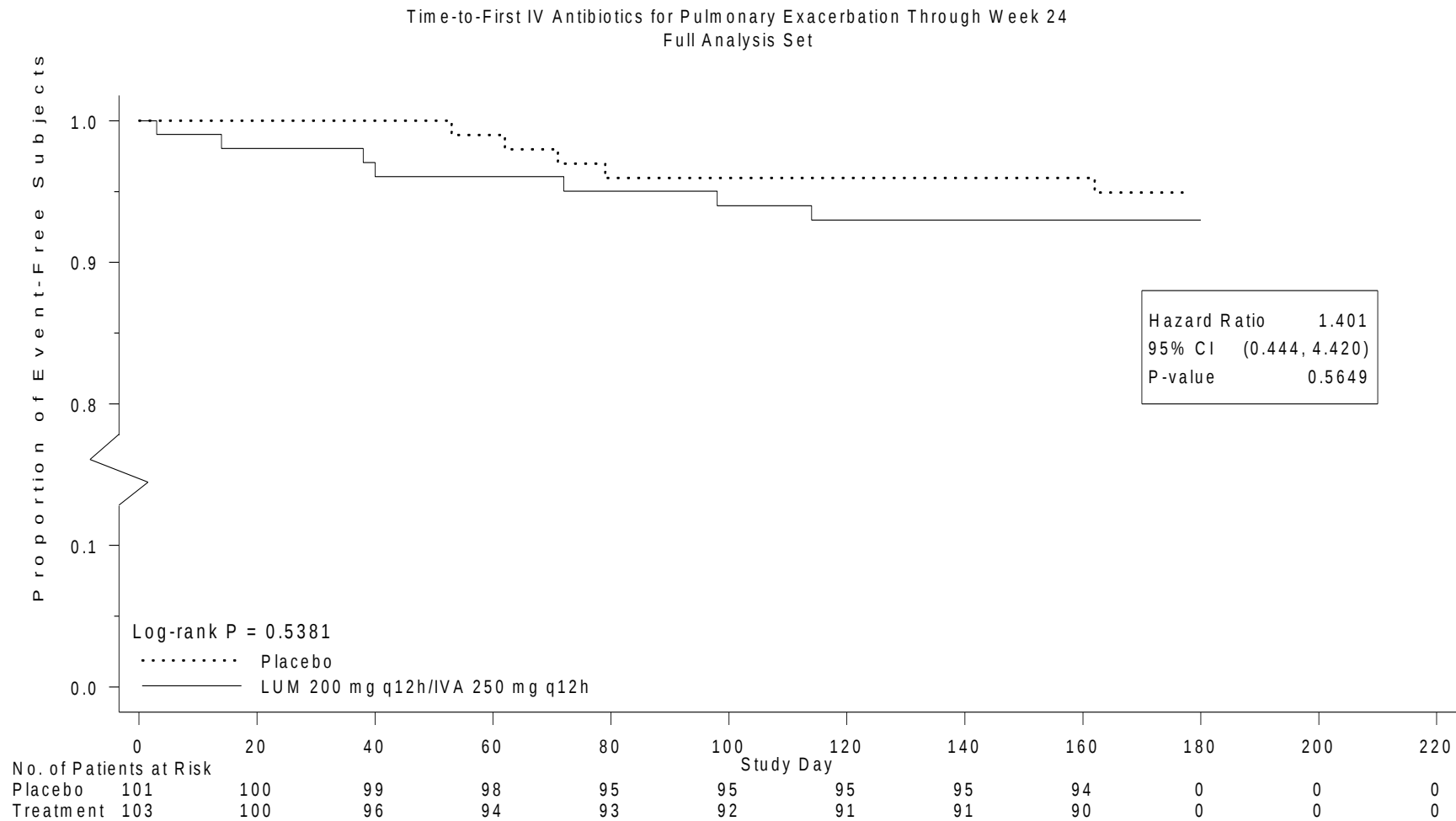


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

**4.3.1.3.12 „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne
‘Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse zu 24
Wochen“ – RCT**

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen zu jedem Studienzeitpunkt in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Für jeden Patienten wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ mittels des „Interviewer-Formats“ ausgefüllt. Die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Anhand des <u>Fragebogen für die Kinder</u> wurden 8 Domänen abgefragt: 6 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung) und 2 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome). Anhand des <u>Fragebogen für die Eltern/Betreuer</u> wurden 11 Domänen abgefragt: 8 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Gesundheitseinschätzung) und 3 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik. In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne des Atmungssystems CFQ-R_{Resp} (respiratorische Symptome) des Kinder-Fragebogens dargestellt. Die Ergebnisse der weiteren Domänen bzw. der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer werden anschließend in den nächsten Abschnitten beschrieben. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score. Zudem wird die Veränderung über 24 Wochen grafisch dargestellt. <u>Responderanalyse:</u> Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert (89). Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalyse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom Patienten selbst erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		
VX14-809-109						
LUM/IVA	77	78,68±13,95	94	85,55±10,60	5,04±10,08	2,50
PLA	78	77,14±15,46	93	81,99±14,19	3,42±12,42	[-0,14;5,14] p=0,063
Quelle: Tabelle 001 in den Zusatzanalysen						
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements						
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.						

Die mittleren Werte verbessern sich unter LUM/IVA mehr als unter Placebo, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Veränderung während des gesamten Studienzeitraums.

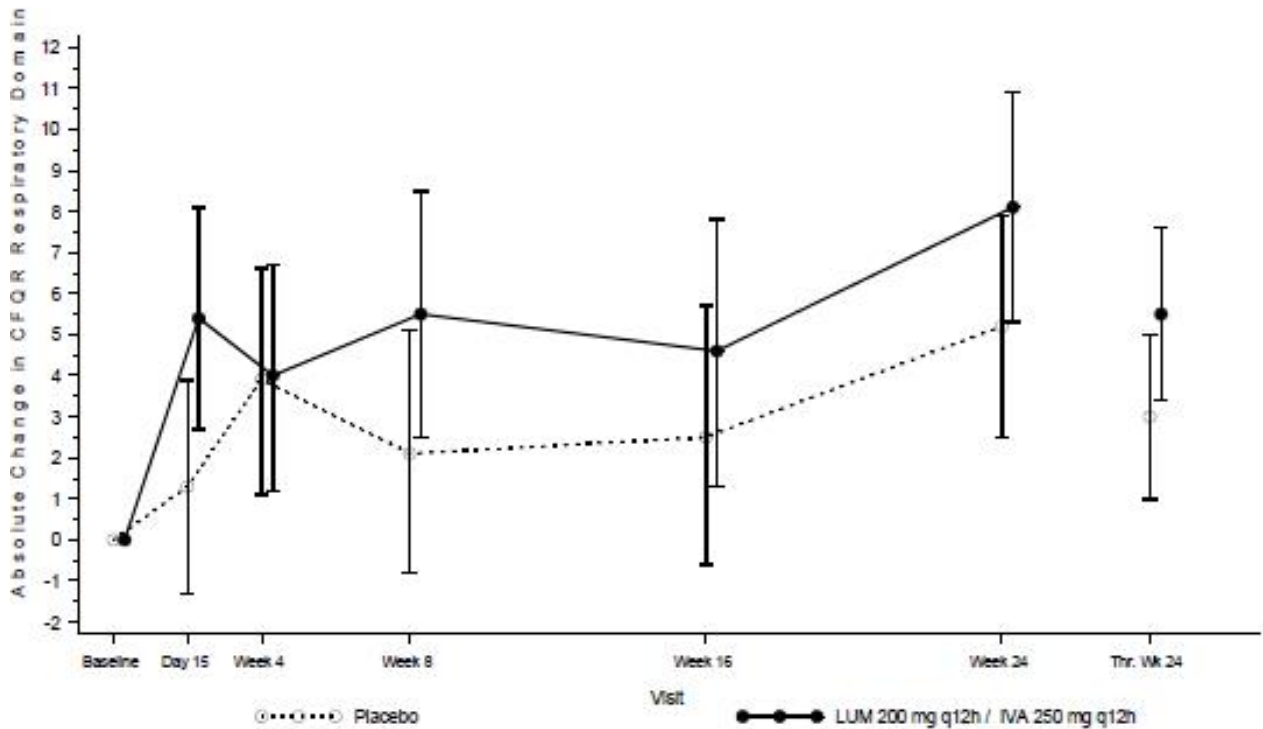


Abbildung 10: „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R“ im Studienverlauf

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Morbidity: Responderanalysen für die Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 24“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Responder, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
VX14-809-109	103	101	40 (38,8)	37 (36,6)	1,05 [0,74;1,49], p=0,814 1,09 [0,61;1,92], p=0,778 2,2% [-11,1%;15,5%], p=0,746

Quellen: Tabelle 003 in den Zusatzanalysen

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

Die Anzahl der Patienten, die das Responderkriterium erfüllen, ist in beiden Studienarmen vergleichbar. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen LUM/IVA und Placebo vor.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

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

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen zu jedem Studienzeitpunkt in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Für jeden Patienten wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ mittels des „Interviewer-Formats“ ausgefüllt. Die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Anhand des <u>Fragebogen für die Kinder</u> wurden 8 Domänen abgefragt: 6 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung) und 2 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome). Anhand des <u>Fragebogen für die Eltern/Betreuer</u> wurden 11 Domänen abgefragt: 8 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Gesundheitseinschätzung) und 3 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der sieben nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R Kinder-Fragebogens dargestellt. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom Patienten selbst erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
VX14-809-109	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Domäne: körperliches Wohlbefinden							
LUM/IVA	77	83,72±15,83	93	86,72±16,96	1,67±12,73	0,33	0,02
PLA	78	81,70±19,14	93	85,36±18,20	2,15±14,73	[-3,46;4,11] p=0,865	[-0,29;0,34] p=0,877
Domäne: Gefühlslage							
LUM/IVA	77	76,08±12,42	94	82,23±11,67	5,84±9,31	1,75	0,22
PLA	78	74,20±14,28	93	78,98±11,92	5,19±9,74	[-0,54;4,04] p=0,133	[-0,10;0,54] p=0,170
Domäne: Körperbild							
LUM/IVA	77	87,52±20,63	94	91,25±15,95	4,02±11,17	-0,81	-0,09
PLA	78	87,32±17,15	93	92,95±13,08	4,97±12,12	[-3,59;1,97] p=0,565	[-0,40;0,23] p=0,596
Domäne: Essstörungen							
LUM/IVA	77	78,79±21,19	94	84,63±21,44	4,13±16,04	0,70	0,05
PLA	78	78,06±22,22	93	81,84±21,35	3,63±14,18	[-3,28;4,69] p=0,727	[-0,27;0,37] p=0,751
Domäne: Therapiebelastung							
LUM/IVA	77	74,89±19,53	94	78,37±19,91	4,32±15,45	3,08	0,21
PLA	78	75,36±16,48	93	76,64±19,39	0,98±15,08	[-1,17;7,33] p=0,154	[-0,11;0,53] p=0,195
Domäne: gastrointestinale Symptome							
LUM/IVA	77	71,00±26,13	94	80,50±22,08	9,18±20,55	5,32	0,36
PLA	77	68,40±25,87	93	72,04±21,59	5,30±21,76	[1,04;9,60] p=0,015	[0,04;0,68] p=0,028
Domäne: soziale Einschränkungen							
LUM/IVA	77	70,25±14,04	94	74,25±17,55	1,96±10,97	1,49	0,14
PLA	78	69,59±15,96	93	70,05±18,69	0,97±10,71	[-1,56;4,53] p=0,336	[-0,18;0,46] p=0,378
Quellen: Tabelle 001 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Für die Domänen „Therapiebelastung“ und „gastrointestinale Symptome“ ist die Zunahme des mittleren Scores jeweils deutlich höher im LUM/IVA-Arm als im Placebo-Arm. Für „gastrointestinale Symptome“ ist der Unterschied zudem statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA ($p=0,028$). Für die übrigen Domänen sind die Änderungen jeweils vergleichbar, es liegen keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.14 „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen zu jedem Studienzeitpunkt in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Die Eltern/Betreuer des Kindes füllten zusätzlich nach dem gleichen Modus eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Anhand des <u>Fragebogen für die Eltern/Betreuer</u> wurden 11 Domänen abgefragt: 8 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, Gesundheitseinschätzung) und 3 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der elf Domänen des CFQ-R Fragebogens für Eltern/Kinder dargestellt. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde von den Eltern bzw. Betreuern des Patienten erhoben. Diese hatten während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
VX14-809-109	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Domäne: Atmungssystem							
LUM/IVA PLA	103 100	82,07±14,89 82,19±15,27	98 97	85,83±14,76 83,60±14,98	1,18±11,12 -0,33±13,50	1,29 [-1,17;3,75] p=0,302	0,13 [-0,14;0,41] p=0,339
Domäne: körperliches Wohlbefinden							
LUM/IVA PLA	103 100	89,90±13,97 88,88±12,53	98 95	89,29±15,35 86,13±14,59	-0,19±10,65 -1,15±10,25	1,36 [-1,20;3,92] p=0,296	0,14 [-0,14;0,42] p=0,326
Domäne: Vitalität							
LUM/IVA PLA	103 100	74,21±13,37 74,27±12,50	98 95	75,78±14,62 73,40±14,99	0,86±10,67 -0,01±10,60	0,90 [-1,60;3,39] p=0,480	0,09 [-0,19;0,37] p=0,511
Domäne: Gefühlslage							
LUM/IVA PLA	103 100	85,57±13,82 85,93±11,94	98 96	87,07±11,83 83,63±13,89	1,72±9,23 0,51±9,55	1,10 [-1,00;3,19] p=0,304	0,14 [-0,14;0,41] p=0,338
Domäne: Schulaktivitäten							
LUM/IVA PLA	103 100	76,70±24,23 78,00±22,56	98 96	80,16±21,30 77,43±21,23	2,16±14,21 1,44±16,58	0,56 [-2,89;4,02] p=0,748	0,04 [-0,24;0,32] p=0,765
Domäne: Körperbild							
LUM/IVA PLA	103 100	77,13±24,04 77,28±22,91	98 96	83,11±20,76 77,66±23,61	4,94±15,41 3,79±16,35	1,18 [-2,54;4,90] p=0,532	0,08 [-0,20;0,36] p=0,562
Domäne: Essstörungen							
LUM/IVA PLA	103 100	71,84±28,30 73,67±25,97	98 96	75,51±29,62 72,92±26,96	2,17±17,81 0,85±16,76	0,93 [-3,28;5,14] p=0,663	0,06 [-0,22;0,33] p=0,686
Domäne: Therapiebelastung							
LUM/IVA PLA	103 100	57,17±21,47 54,44±20,32	98 96	61,56±24,31 57,81±23,31	4,38±13,68 4,21±13,27	0,87 [-2,68;4,43] p=0,628	0,06 [-0,21;0,34] p=0,651

Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung							
LUM/IVA	103	80,47±17,63	98	81,29±19,97	-1,61±11,29	-0,18 [-3,32;2,96]	-0,02 [-0,29;0,26]
PLA	100	74,89±16,68	96	74,77±15,16	0,50±13,63	p=0,910	p=0,915
Domäne: Gewichtsprobleme							
LUM/IVA	103	60,84±40,27	98	70,41±34,81	7,41±29,35	3,53 [-2,02;9,08]	0,16 [-0,11;0,44]
PLA	100	60,33±35,67	97	67,01±34,53	4,38±22,13	p=0,211	p=0,248
Domäne: gastrointestinale Symptome							
LUM/IVA	103	73,89±19,54	98	77,89±17,37	2,38±14,04	0,01 [-2,92;2,95]	0,00 [-0,28;0,28]
PLA	100	74,78±15,14	97	73,88±15,22	2,06±12,72	p=0,992	p=0,993
Quellen: Tabelle 001 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Die mittleren Änderungen der Scores sind jeweils vergleichbar für die meisten Domänen. Für „Gewichtsprobleme“ ist die Änderung etwas besser unter LUM/IVA als unter Placebo. Insgesamt liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.15 „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Der TSQM (<i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i>) ist ein standardisierter, validierter Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation (92). Die Patienten sollten den TSQM-Fragebogen zu jedem Studienbesuch in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der TSQM musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen, auf Grundlage der Patientenerfahrungen in den 2-3 vorangegangenen Wochen ausgefüllt werden. Er sollte ausgefüllt werden, nachdem der CFQ-R ausgefüllt wurde. Anhand des TSQM wurden anhand von 14 Fragen zu vier Dimensionen abgefragt: • Effektivität • Nebenwirkungen • Anwenderfreundlichkeit • Gesamtzufriedenheit Für jede Dimension ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Patientenzufriedenheit. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>): Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV₁% zum Screening-Zeitpunkt und Baseline TSQM Score. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom Patienten selbst erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
VX14-809-109	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95 %-KI] p-Wert
Dimension: Effektivität							
LUM/IVA PLA	91 91	69,54±17,08 66,48±19,97	93 96	71,06±21,93 66,17±20,79	0,19±18,81 1,36±20,26	1,17 [-2,84;5,18] p=0,566	0,08 [-0,21;0,37] p=0,953
Dimension: Nebenwirkungen							
LUM/IVA PLA	91 90	96,09±11,55 97,50±8,16	95 97	99,41±3,54 99,10±4,94	-0,20±11,02 -0,30±10,82	-1,36 [-3,65;0,93] p=0,244	-0,17 [-0,46;0,12] p=0,256
Dimension: Anwenderfreundlichkeit							
LUM/IVA PLA	92 90	71,74±16,44 71,05±18,43	96 96	82,44±14,55 81,60±13,81	11,19±16,66 9,89±17,38	1,97 [-1,17;5,12] p=0,217	0,17 [-0,12;0,46] p=0,250
Dimension: Gesamtzufriedenheit							
LUM/IVA PLA	91 90	79,12±14,65 74,44±17,10	95 97	76,42±20,66 71,68±21,62	-2,86±15,62 -0,65±18,93	0,95 [-3,29;5,19] p=0,659	0,06 [-0,23;0,35] p=0,680
Quellen: Tabellen 005, 006, 007 und 008 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline TSQM Score.							

Insgesamt sind für keine der Dimensionen bemerkenswerte Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zu erkennen. Die mittleren Veränderungen sind weitgehend vergleichbar zwischen LUM/IVA und Placebo. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.16 „Mortalität über 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Mortalität über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> .

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Mortalität über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
VX14-809-109	103	101	0 (0,0)	0 (0,0)	- - -
Quellen: Tabelle 14.3.2.4 im Studienbericht					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Es wurden keine Todesfälle während der Studienlaufzeit berichtet.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.17 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i> .

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
VX14-809-109	103	101	98 (95,1)	98 (97,0)	0,98 [0,93;1,04], p=0,643 0,58 [0,13;2,57], p=0,478 -1,9% [-7,2%;3,4%], p=0,487
Quellen: Tabelle 025 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ist insgesamt sehr hoch, jedoch in beiden Studienarmen vergleichbar. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.18 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurde. Ein SUE ist allgemein definiert als UE, wenn mindestens einer der folgenden Gründe zutrifft: • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • stationäre Krankenhausaufnahme • Verlängerung eines andauernden Krankenhausaufenthalts • bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • Tod Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem <i>Safety Set</i>.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
VX14-809-109	103	101	13 (12,6)	11 (10,9)	1,15 [0,54;2,46], p=0,660 1,17 [0,50;2,74], p=0,709 1,7% [-7,1%;10,6%], p=0,701

Quellen: Tabelle 026 in den Zusatzanalysen

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

Die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist minimal höher unter LUM/IVA als unter Placebo. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.19 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) mit anschließendem darauf basierendem Therapieabbruch bis Woche 24 gemeldet wurde. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Safety Set</i> .

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
VX14-809-109	103	101	3 (2,9)	2 (2,0)	1,45 [0,25;8,40], p=0,671 1,47 [0,24;9,14], p=0,681 0,9% [-3,3%;5,2%], p=0,666

Quellen: Tabelle 027 in den Zusatzanalysen

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

Die Rate der Patienten, die die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen mussten, ist in beiden Studienarmen vergleichbar und sehr niedrig. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.20 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Anzahl der Patienten, für die unerwünschte Ereignisse, kodiert mit mind. einem der folgenden <i>Preferred Terms</i> (PT) (nach MedDRA, Version 19.1) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden: <i>ALT abnormal, ALT increased, AST abnormal, AST increased, transaminases abnormal, transaminases increased, liver function test abnormal, hypertransaminasaemia, hepatic enzyme increased, hepatic enzyme abnormal.</i> Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Safety Set</i> .

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
VX14-809-109	103	101	10 (9,7)	10 (9,9)	0,97 [0,42;2,23], p=0,944 0,97 [0,38;2,43], p=0,942 -0,2% [-8,4%;8,0%], p=0,963

Quellen: Tabelle 029 in den Zusatzanalysen

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

Die Rate der Patienten mit erhöhten Transaminasenwerte ist vergleichbar in beiden Studienarmen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.21 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“ – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Anzahl der Patienten, für die unerwünschte Ereignisse, kodiert mit mind. einem der folgenden <i>Preferred Terms</i> (PT) (nach MedDRA, Version 19.1) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden: • <i>chest discomfort</i> • <i>dyspnea</i> • <i>respiration abnormal.</i> Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Safety Set</i>.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt

erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
VX14-809-109	103	101	11 (10,7)	9 (8,9)	1,20 [0,51;2,79], p=0,674 1,22 [0,48;3,06], p=0,679 1,8% [-6,4%;9,9%], p=0,671
Quellen: Tabelle 030 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Die Rate der Patienten mit respiratorischen Symptomen ist leicht höher unter LUM/IVA als unter Placebo. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Bei allen Patienten mit unerwünschten Ereignissen der Kategorie „respiratorische Symptome“ waren diese Ereignisse entweder mild (PLA ca. 89%; LUM/IVA ca. 82%) oder höchstens mäßig stark (PLA ca. 11%; LUM/IVA ca. 18%) ausgeprägt.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.22 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“ – RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Anzahl der Patienten, für die unerwünschte Ereignisse, kodiert mit mind. einem der folgenden <i>Preferred Terms</i> (PT) (nach MedDRA, Version 19.1) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden: • Asthma • bronchial hyperreactivity • chest discomfort • dyspnea • respiration abnormal • wheezing. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Safety Set</i>.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
VX14-809-109	103	101	19 (18,4)	13 (12,9)	1,43 [0,75;2,75], p=0,277 1,53 [0,71;3,28], p=0,281 5,6% [-4,4%;15,5%], p=0,272

Quellen: Tabelle 031 in den Zusatzanalysen

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

Die Rate der Patienten mit respiratorischen Ereignissen ist etwas höher unter LUM/IVA als unter Placebo. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Bei allen Patienten mit unerwünschten Ereignissen der Kategorie „respiratorische Symptome“ waren diese Ereignisse entweder mild (PLA ca. 77%; LUM/IVA ca. 79%) oder höchstens mäßig stark (PLA ca. 23%; LUM/IVA ca. 21%) ausgeprägt.

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.23 „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ – RCT

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“

Studie	Operationalisierung
VX14-809-109	Anzahl der Patienten, für die unerwünschte Ereignisse aller berichteten <i>System Organ Classes</i> (SOC, nach MedDRA Version 19.1) im Rahmen der Studie bis Woche 24 gemeldet wurden.
	Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem <i>Safety Set</i> .

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-809-109	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie von niedrigem Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Der Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung des Endpunkterhebers gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine

sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie VX14-809-109	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	103	101	74 (71,8)	63 (62,4)	1,15 [0,95;1,40], p=0,153 1,54 [0,85;2,77], p=0,151 9,5% [-3,4%;22,3%], p=0,148
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	103	101	61 (59,2)	65 (64,4)	0,92 [0,74;1,14], p=0,451 0,80 [0,46;1,42], p=0,451 -5,1% [-18,5%;8,2%], p=0,450
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	103	101	48 (46,6)	43 (42,6)	1,10 [0,81;1,49], p=0,563 1,18 [0,68;2,05], p=0,563 4,0% [-9,6%;17,7%], p=0,563
Untersuchungen					
	103	101	36 (35,0)	33 (32,7)	1,07 [0,73;1,57], p=0,731 1,11 [0,62;1,98], p=0,731 2,3% [-10,7%;15,3%], p=0,731
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	103	101	24 (23,3)	33 (32,7)	0,71 [0,46;1,12], p=0,140 0,63 [0,34;1,16], p=0,137 -9,4% [-21,6%;2,9%], p=0,134
Erkrankungen des Nervensystems					
	103	101	15 (14,6)	12 (11,9)	1,23 [0,60;2,49], p=0,573 1,26 [0,56;2,85], p=0,573 2,7% [-6,6%;12,0%], p=0,571
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
	103	101	13 (12,6)	6 (5,9)	2,13 [0,84;5,37], p=0,111 2,29 [0,83;6,28], p=0,108 6,7% [-1,2%;14,6%], p=0,097
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
	103	101	12 (11,7)	2 (2,0)	5,88 [1,35;25,63], p=0,018 6,53 [1,42;29,96], p=0,016 9,7% [2,9%;16,4%], p=0,005
Augenerkrankungen					
	103	101	10 (9,7)	6 (5,9)	1,63 [0,62;4,33], p=0,323 1,70 [0,60;4,87], p=0,321 3,8% [-3,6%;11,1%], p=0,315
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
	103	101	7 (6,8)	7 (6,9)	0,98 [0,36;2,70], p=0,970 0,98 [0,33;2,90], p=0,970 -0,1% [-7,1%;6,8%], p=0,970

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
	103	101	5 (5,8)	6 (5,9)	0,98 [0,33;2,94], p=0,972 0,98 [0,31;3,13], p=0,972 -0,1% [-6,6%;6,3%], p=0,972
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
	103	101	6 (5,8)	7 (6,9)	0,84 [0,29;2,42], p=0,747 0,83 [0,27;2,56], p=0,747 -1,1% [-7,8%;5,6%], p=0,747
Gefäßerkrankungen					
	103	101	4 (3,9)	2 (2,0)	1,96 [0,37;10,47], p=0,431 2,00 [0,36;11,17], p=0,430 1,9% [-2,7%;6,5%], p=0,419
Erkrankungen des Immunsystems					
	103	101	3 (2,9)	0 (0,0)	6,87 [0,36;131,25], p=0,201 7,07 [0,36;138,63], p=0,198 2,9% [-0,8%;6,6%], p=0,125
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
	103	101	2 (1,9)	3 (3,0)	0,65 [0,11;3,83], p=0,637 0,65 [0,11;3,96], p=0,637 -1,0% [-5,3%;3,2%], p=0,635
Psychiatrische Erkrankungen					
	103	101	2 (1,9)	7 (6,9)	0,28 [0,06;1,32], p=0,107 0,27 [0,05;1,31], p=0,104 -5,0% [-10,6%;0,6%], p=0,082
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen					
	103	101	1 (1,0)	0 (0,0)	2,94 [0,12;71,39], p=0,507 2,97 [0,12;73,79], p=0,506 1,0% [-1,7%;3,6%], p=0,475
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
	103	101	1 (1,0)	1 (1,0)	0,98 [0,06;15,47], p=0,989 0,98 [0,06;15,89], p=0,989 -0,02% [-2,7%;2,7%], p=0,989
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
	103	101	1 (1,0)	2 (2,0)	0,49 [0,05;5,32], p=0,558 0,49 [0,04;5,44], p=0,558 -1,0% [-4,3%;2,3%], p=0,550
Quellen: Tabelle 14.3.1.2.1 im Studienbericht sowie eigene Berechnungen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Insgesamt sind die Häufigkeiten dieser unerwünschten Ereignisse (wie schon die Gesamtanzahl der unerwünschten Ereignisse und damit in plausibler Ergänzung zu diesen Ergebnissen) weitgehend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Numerische Unterschiede zugunsten von LUM/IVA gegenüber Placebo treten bei den Ereignissen der Kategorien „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Psychiatrische Erkrankungen“ auf. Erwähnenswerte numerische Vorteile zugunsten von Placebo treten hingegen bei den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ auf. Nur letzterer Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,005). Dabei ist

zur Interpretation jedoch zu beachten, dass alle 12 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ unter LUM/IVA von den Prüfarzten der Studie als nicht oder höchstens unwahrscheinlich in Beziehung zum Arzneimittel stehend eingestuft wurden. Lediglich ein Ereignis unter LUM/IVA wurde als schwerwiegend eingestuft („eingriffsbedingter Angstzustand“). Die Art der aufgetretenen Ereignisse bestätigt, dass es sich hier um kein systematisches Ergebnis handelt und daher kein Schadenspotential daraus abzuleiten ist. Dies wird auch durch die hinsichtlich der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse und vor allem auch für die sehr seltenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gezeigte Vergleichbarkeit der Auftretenshäufigkeiten zwischen LUM/IVA und Placebo (+BSC) unterstützt.

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da nur eine RCT eingeschlossen wurde.

4.3.1.3.24 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Folgende Subgruppen wurden analysiert:

- FEV₁% des Normwertes bei Baseline (< 90% / ≥ 90%)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Körpergewicht (< 25 kg / ≥ 25 kg)
- Region (Nordamerika / Europa / Australien)
- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden (ja / nein)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Baseline (positiv / negativ)
- Vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa (ja / nein).

Diese Subgruppenfaktoren waren *a priori* im statistischen Analyseplan für den primären Studienendpunkt (LCI_{2,5}) geplant, einschließlich der Dichotomisierungs-Trennpunkte der kontinuierlichen Merkmale „FEV₁% bei Baseline“ und „Körpergewicht“. Das Merkmal „FEV₁% bei Baseline“ wurde als Merkmal für den Schweregrad der Erkrankung verwendet, obwohl hier, wie bereits beschrieben, noch keine deutliche Differenzierung auftrat. Jedoch wurden andere Merkmale (wie der LCI_{2,5}) zum jetzigen Zeitpunkt und in diesem Patientenkollektiv – auch wegen der dann fehlenden Vergleichbarkeit im Indikationsgebiet –

als für die Differenzierung des Schweregrads der Erkrankung als noch nicht ausreichend etabliert eingeschätzt.

Der Subgruppenfaktor Alter wurde in diesem speziellen Fall der 6-11-Jährigen nicht untersucht, da diese Altersgruppe der Indikationserweiterung bereits eng genug eingegrenzt ist und eine weitere Unterteilung auch physiologisch nicht sinnvoll ist.

Für alle Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

Für Endpunkte, die auf Ebene der gesamten Studienpopulation sowohl als Responderanalysen als auch als stetige Analyse der mittleren Änderungen (MMRM) berichtet werden, werden Subgruppenergebnisse ausschließlich für Responderanalysen dargestellt.

Lediglich für die Anzahl unerwünschter Ereignisse pro *System Organ Class* werden keine Subgruppenergebnisse präsentiert, da diese Darstellungen primär der generellen Charakterisierung des Verträglichkeitsprofils dienen sollen und einen Vergleich mit den analogen Angaben für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ermöglichen (38). Für eine separate Ableitung des Zusatznutzens sollen diese hier nicht herangezogen werden.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt dargestellt, falls im entsprechenden Fall ein Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$) vorliegt (93).

4.3.1.3.24.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-85: p-Werte der Interaktionstests für die absolute Veränderung des LCI_{2,5} über 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,931
Geschlecht	p=0,165
Körpergewicht	p=0,731
Region	p=0,484
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,316
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,575
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,992
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,210
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,683
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,995

Quelle: Tabelle 009 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen Belege für Effektmodifikation vorliegen.

4.3.1.3.24.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für die Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert	
	Schwellenwert: < 3% vs. ≥ 3%	Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%
FEV ₁ %	p=0,226	p=0,244
Geschlecht	p=0,365	p=0,291
Körpergewicht	p=0,884	p=0,771
Region	p=0,110	p=0,229
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,727	p=0,585
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,328	p=0,295
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,173	p=0,100
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,729	p=0,907
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,911	p=0,671
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,117	p=0,296

Quelle: Tabelle 011 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für die relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,379
Geschlecht	p=0,818
Körpergewicht	p=0,825
Region	p=0,908
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,527
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,273
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,282
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,872
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,454
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,750

Quelle: Tabelle 012 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI zu Woche 24“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des BMI zu Woche 24

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,591
Geschlecht	p=0,972
Körpergewicht	p=0,333
Region	p=0,273
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,574
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,366
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,109
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,645
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,768
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,313

Quelle: Tabelle 014 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-89: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,632
Geschlecht	p=0,881
Körpergewicht	p=0,276
Region	p=0,282
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,686
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,242
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,089
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,867
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,589
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,185

Quelle: Tabelle 015 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,626
Geschlecht	p=0,725
Körpergewicht	p=0,434
Region	p=0,058
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,014
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,230
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,335
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,543
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,935
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,438

Quelle: Tabelle 013 in den Zusatzanalysen

Es liegt ein Beleg für Effektmodifikation für den Subgruppenfaktor „Inhalation mit Antibiotika“ vor. Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24“ – Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika = ja							
LUM/IVA PLA	19 29	102,9±6,36 102,3±9,79	18 27	79,6±15,83 106,3±10,18	-24,31±14,06 4,22±6,05	-28,99 [-35,42;-20,24] p<0,001	-2,44 [-3,24;-1,64] p<0,001
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika = nein							
LUM/IVA PLA	83 69	102,5±11,09 103,9±10,21	72 66	80,6±16,77 106,7±10,77	-21,00±15,45 2,75±9,24	-23,99 [-28,16;-19,82] p<0,001	-1,89 [-2,29;-1,48] p<0,001
Quelle: Tabelle 013-10 und 013-11 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; nach Körpergewicht und FEV1% zum Screening-Zeitpunkt und nach der Baseline-Schweißchloridkonzentration adjustiert.							

Für beide Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA vor (jeweils p<0,001). In der Gruppe der Patienten, die mit inhalativem Antibiotika vorbehandelt waren, ist der Unterschied zwischen den Studienarmen etwas deutlicher ausgeprägt als in der Gruppe der Patienten, die zuvor nicht mit inhalativem Antibiotika behandelt waren.

Die Ergebnisse beider Subgruppen können als gleichgerichtet bewertet werden, weshalb eine Interpretation für die gesamte Studie gerechtfertigt ist. Diese wird auch in der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.3.24.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert		
	jedwede PE	PE mit notwendiger Hospitalisierung	PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe
FEV ₁ %	p=0,651	NA	NA
Geschlecht	p=0,311	p=0,854	p=0,497
Körpergewicht	p=0,594	NA	p=0,391
Region	p=0,087	p=0,010	p=0,017
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,656	NA	NA
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,954	p=1,000	NA
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,995	p=0,609	p=0,482
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,703	p=0,475	p=0,627
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,996	p=0,618	p=0,820
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,238	p=0,179	p=0,201

PE – pulmonale Exazerbation

Quelle: Tabellen 016, 017 und 018 in den Zusatzanalysen

Es liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für den Subgruppenfaktor „Region“ sowohl für pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung als auch mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe vor (p=0,010 bzw. p=0,017). Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung innerhalb von 24 Wochen“ – Region; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%) Ereignisse insgesamt / Patientenjahre Ereignisrate pro Patientenjahr ^a [95% KI]		Rate Ratio ^a [95% KI] p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
Region = Nordamerika					
	59	60	2 (3,4) 2 / 28,5 0,09 [0,02;0,37]	5 (8,3) 6 / 29,6 0,25 [0,10;0,61]	0,35 [0,07;1,89] p=0,222
Region = Europa					
	28	29	3 (10,7) 3 / 13,3 NA	0 (0,0) 0 / 14,1 NA	NA
Region = Australien					
	16	12	3 (18,8) 3 / 8,1 NA	0 (0,0) 0 / 6,0 NA	NA
Quellen: Tabellen 017-05, 017-6 und 017-7 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar					
^a Negative Binomialregression: adjustiert für Gewicht (Screening) und FEV ₁ % (Screening); log(Studienzeit) als Offset					

Lediglich für Nordamerika kann aufgrund der in den anderen Regionen sehr geringen Ereignishäufigkeiten ein Effektschätzer angegeben werden. Dieser zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für „Morbidity: Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe innerhalb von 24 Wochen“ – Region; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%) Ereignisse insgesamt / Patientenjahre Ereignisrate pro Patientenjahr ^a [95% KI]		Rate Ratio ^a [95% KI] p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
Region = Nordamerika					
	59	60	2 (3,4) 2 / 28,5 0,09 [0,02;0,37]	5 (8,3) 6 / 29,6 0,25 [0,10;0,61]	0,35 [0,07;1,89] p=0,222
Region = Europa					
	28	29	3 (10,7) 3 / 13,3 NA	0 (0,0) 0 / 14,1 NA	NA
Region = Australien					
	16	12	2 (12,5) 2 / 8,1 NA	0 (0,0) 0 / 6,0 NA	NA
Quellen: Tabellen 018-05, 018-6 und 018-7 in den Zusatzanalysen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar					
^a Negative Binomialregression: adjustiert für Gewicht (Screening) und FEV ₁ % (Screening); log(Studienzeit) als Offset					

Lediglich für Nordamerika kann aufgrund der in den anderen Regionen sehr geringen Ereignishäufigkeiten ein Effektschätzer angegeben werden. Dieser zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

4.3.1.3.24.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,881
Geschlecht	p=0,199
Körpergewicht	p=0,897
Region	p=0,637
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,280
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,796
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,471
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,585
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,816
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,777

Quelle: Tabelle 019 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,992
Geschlecht	p=0,659
Körpergewicht	p=0,506
Region	p=0,992
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,677
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=1,000
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,764
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,268
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,764
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,993

Quelle: Tabelle 020 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für die Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,993
Geschlecht	p=0,379
Körpergewicht	p=0,302
Region	p=0,991
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,794
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=1,000
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,639
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,363
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,975
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,994

Quelle: Tabelle 021 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Kinder über 24 Wochen (bzw. zu Woche 24 bei Responderanalysen)“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des CFQ-R für Kinder über 24 Wochen (bzw. zu Woche 24 bei Responderanalysen)

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert				
	respiratorische Symptome (Responderanalysen)	körperliches Befinden	Gefühlslage	Körperbild	Essstörungen
FEV ₁ %	p=0,413	p=0,479	p=0,085	p=0,233	p=0,818
Geschlecht	p=0,608	p=0,866	p=0,676	p=0,496	p=0,044
Körpergewicht	p=0,123	p=0,079	p=0,427	p=0,544	p=0,297
Region	p=0,323	p=0,978	p=0,732	p=0,896	p=0,299
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,062	p=0,995	p=0,436	p=0,898	p=0,087
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	NA	p=0,615	p=0,069	p=0,326	p=0,584
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,423	p=0,534	p=0,270	p=0,976	p=0,968
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,216	p=0,551	p=0,635	p=0,440	p=0,340
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,863	p=0,724	p=0,484	p=0,380	p=0,310
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,781	p=0,648	p=0,819	p=0,998	p=0,772

Domäne	Therapiebelastung	gastrointestinale Symptome	soziale Einschränkungen
FEV ₁ %	p=0,089	p=0,951	p=0,184
Geschlecht	p=0,767	p=0,866	p=0,231
Körpergewicht	p=0,604	p=0,938	p=0,136
Region	p=0,018	p=0,249	p=0,598
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,808	p=0,351	p=0,609
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,539	p=0,757	p=0,652
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,920	p=0,369	p=0,911
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,796	p=0,673	p=0,990
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,758	p=0,807	p=0,170
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,381	p=0,750	p=0,642

Quelle: Tabellen 001 und 003 in den Zusatzanalysen

Für die Domäne „Essstörungen“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für den Subgruppenfaktor „Geschlecht“ vor (p=0,044) und für die Domäne „Therapiebelastung“ für den Subgruppenfaktor „Region“ (p=0,018). Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Kinder über 24 Wochen – Domäne: Essstörungen“ – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Geschlecht = weiblich							
LUM/IVA	47	81,09±18,81	57	88,69±17,63	5,98±13,26	4,74 [0,07;9,42]	0,39 [-0,03;0,81]
PLA	42	79,10±22,78	53	81,55±22,85	2,00±13,50	p=0,047	p=0,069
Geschlecht = männlich							
LUM/IVA	30	75,19±24,36	37	78,38±25,25	1,15±19,64	-4,13 [-11,13;2,87]	-0,25 [-0,75;0,24]
PLA	36	76,85±21,80	40	82,22±19,46	5,54±14,89	p=0,243	p=0,310
Quelle: Tabelle 001-3 und 001-4 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Für die weiblichen Patienten zeigt sich ein höherer Anstieg des mittleren Score-Werts im LUM/IVA-Arm als im Placebo-Arm. Die Differenz der mittleren Änderungen ist statistisch signifikant in der MMRM-Analyse. Das zugehörige Hedges' g zeigt keine statistische Signifikanz. Bei den männlichen Patienten zeigt sich ein numerischer Trend zugunsten von Placebo, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Kinder über 24 Wochen – Domäne: Therapiebelastung“ – Region; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Region = Nordamerika							
LUM/IVA PLA	58 60	74,71±20,37 75,74±16,56	56 57	81,55±18,98 76,41±21,01	5,97±16,02 0,88±15,75	4,86 [-0,17;9,90] p=0,058	0,31 [-0,05;0,68] p=0,092
Region = Europa							
LUM/IVA PLA	11 14	80,81±11,21 74,60±15,36	23 25	77,29±17,88 76,67±18,43	2,02±14,35 -0,24±12,93	5,17 [-4,95;15,29] p=0,300	0,42 [-4,95;15,29] p=0,295
Region = Australien							
LUM/IVA PLA	8 4	68,06±21,77 72,22±23,13	15 11	68,15±23,71 77,78±13,15	-4,26±9,74 6,67±13,46	-24,78 [-53,68;4,12] p=0,080	-1,33 [-2,73;0,07] p=0,060
Quelle: Tabelle 001-5, 001-6 und 001-7 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Für Nordamerika und Europa zeigt sich jeweils ein höherer Anstieg des mittleren Score-Werts im LUM/IVA-Arm als im Placebo-Arm. Für Australien liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor. Keiner der beobachteten Unterschiede ist statistisch signifikant.

4.3.1.3.24.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R (Eltern/Betreuer) über 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-101: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert					
Domäne	Atmungssystem	körperliches Wohlbefinden	Vitalität	Gefühlslage	Schulaktivitäten	Körperbild
FEV ₁ %	p=0,787	p=0,776	p=0,684	p=0,810	p=0,615	p=0,942
Geschlecht	p=0,038	p=0,736	p=0,026	p=0,932	p=0,950	p=0,624
Körpergewicht	p=0,699	p=0,345	p=0,734	p=0,327	p=0,177	p=0,596
Region	p=0,573	p=0,602	p=0,739	p=0,129	p=0,332	p=0,690
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,593	p=0,368	p=0,768	p=0,902	p=0,017	p=0,319
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,639	p=0,257	p=0,458	p=0,439	p=0,645	p=0,322
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,570	p=0,966	p=0,366	p=0,467	p=0,848	p=0,858
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,964	p=0,327	p=0,357	p=0,021	p=0,076	p=0,368
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,030	p=0,410	p=0,584	p=0,574	p=0,276	p=0,524
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,973	p=0,348	p=0,966	p=0,980	p=0,849	p=0,302

Domäne	Essstörungen	Therapiebelastung	subjektive Gesundheits-einschätzung	Gewichtsprobleme	gastrointestinale Symptome
FEV ₁ %	p=0,312	p=0,729	p=0,293	p=0,362	p=0,875
Geschlecht	p=0,377	p=0,710	p=0,207	p=0,134	p=0,716
Körpergewicht	p=0,310	p=0,568	p=0,953	p=0,366	p=0,602
Region	p=0,662	p=0,326	p=0,101	p=0,581	p=0,099
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,926	p=0,526	p=0,401	p=0,469	p=0,544
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,173	p=0,166	p=0,710	p=0,066	p=0,549
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,242	p=0,454	p=0,378	p=0,567	p=0,297
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,121	p=0,003	p=0,208	p=0,234	p=0,774
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,113	p=0,471	p=0,892	p=0,428	p=0,263
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,254	p=0,731	p=0,856	p=0,798	p=0,554

Quelle: Tabelle 001 in den Zusatzanalysen

Für die Domäne „Atmungssystem“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für die Subgruppenfaktoren „Geschlecht“ und „Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*“ vor (p=0,038 bzw. p=0,030). Für die Domäne „Vitalität“ liegt ebenfalls für den Subgruppenfaktor „Geschlecht“ (p=0,026) ein Beleg vor, ebenso für die Domänen „Gefühlslage“ und „Therapiebelastung“ für den Subgruppenfaktor „Inhalation von Corticosteroiden“ (p=0,021 bzw. p=0,003). Für die Domäne „Schulaktivitäten“ für den Subgruppenfaktor „Inhalation von Antibiotika“ (p=0,017) liegt ebenfalls ein Beleg auf Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Atmungssystem“ – Geschlecht und Infektion mit *P. aeruginosa*; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Geschlecht = weiblich							
LUM/IVA PLA	63 57	79,42±16,85 82,11±14,99	60 55	83,98±16,24 85,11±12,78	2,09±11,08 1,09±12,52	-0,63 [-3,51;2,26] p=0,668	-0,07 [-0,43;0,29] p=0,691
Geschlecht = männlich							
LUM/IVA PLA	40 43	86,25±9,98 82,30±15,82	38 42	88,74±11,66 81,61±17,42	-0,28±11,17 -2,18±14,62	4,83 [0,47;9,20] p=0,030	0,45 [0,01;0,89] p=0,047
Vorangegangene Infektion mit Pseudomonas aeruginosa = positiv							
LUM/IVA PLA	44 42	82,07±15,62 78,44±18,66	42 41	82,01±18,03 85,04±14,18	-0,94±9,69 2,81±14,92	-1,86 [-5,52;1,80] p=0,315	-0,20 [-0,63;0,23] p=0,351
Vorangegangene Infektion mit Pseudomonas aeruginosa = negativ							
LUM/IVA PLA	59 58	82,07±14,47 84,90±11,70	56 56	88,69±11,06 82,54±15,59	2,72±11,90 -2,56±12,04	3,43 [0,02;6,83] p=0,049	0,34 [-0,02;0,71] p=0,066
Quelle: Tabelle 001-3, 001-4, 001-18 und 001-19 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Für die weiblichen Patienten sind die mittleren Änderungen vergleichbar in beiden Studienarmen. Bei den männlichen Patienten sinken die Werte in beiden Studienarmen etwas, im Placebo-Arm etwas deutlicher. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von LUM/IVA (Hedges' g: p=0,047).

Bei den Patienten mit vorliegender Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* ist ein numerischer Trend zugunsten von Placebo zu erkennen, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für Patienten ohne dieser Infektion liegt ein Vorteil für LUM/IVA vor, der in der MMRM-Analyse statistisch signifikant ist. Das zugehörige Hedges' g ist hingegen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Vitalität“ – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Geschlecht = weiblich							
LUM/IVA	63	71,69±14,40	60	77,00±14,95	3,90±12,02	3,17	0,30
PLA	57	75,09±11,45	54	73,95±12,77	-0,99±10,61	[-0,36;6,69] p=0,078	[-0,06;0,67] p=0,102
Geschlecht = männlich							
LUM/IVA	40	78,17±10,57	38	73,86±14,07	-4,05±5,18	-3,45	-0,40
PLA	43	73,18±13,84	41	72,68±17,63	1,26±10,57	[-6,92;0,02] p=0,051	[-0,84;0,04] p=0,072
Quelle: Tabelle 001-3 und 001-4 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Bei den weiblichen Patienten liegt ein numerischer Trend zugunsten von LUM/IVA vor, bei den männlichen Patienten zugunsten von Placebo. Beide beobachteten Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Gefühlslage“ – Corticosteroide; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden = ja							
LUM/IVA PLA	38 47	84,74±13,68 85,82±11,93	36 44	90,19±9,22 82,32±13,50	2,82±9,12 -1,43±9,62	3,85 [0,45;7,26] p=0,027	0,45 [0,01;0,89] p=0,045
Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden = nein							
LUM/IVA PLA	65 53	86,05±13,98 86,04±12,07	62 52	85,27±12,84 84,74±14,24	1,09±9,30 2,22±9,24	-1,10 [-3,78;1,58] p=0,419	-0,14 [-0,51;0,23] p=0,451
Quelle: Tabelle 001-16 und 001-17 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Bei den Patienten, die in der Vergangenheit inhalative Corticosteroide bekommen haben, liegt ein Vorteil zugunsten von LUM/IVA vor, der zudem statistisch signifikant ist (Hedges' g: p=0,045). Für die Patienten ohne vorangegangene Anwendung inhalativer Corticosteroide sind keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Therapien zu sehen.

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Schulaktivitäten“ – Antibiotika; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika = ja							
LUM/IVA PLA	20 30	71,11±31,09 74,44±20,25	20 27	79,44±24,79 81,48±18,49	2,33±18,20 8,41±16,52	-6,41 [-14,79;1,96] p=0,130	-0,36 [-0,94;0,22] p=0,220
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika = nein							
LUM/IVA PLA	83 70	78,05±22,29 79,52±23,45	78 69	80,34±20,49 75,85±22,14	2,12±13,19 -1,49±15,82	3,37 [-0,37;7,12] p=0,077	0,27 [-0,05;0,60] p=0,096
Quelle: Tabelle 001-10 und 001-11 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Für Patienten, die zuvor inhalative Antibiotika bekommen haben, liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, für Patienten ohne inhalative Antibiotika zugunsten von LUM/IVA. In beiden Fällen sind die Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen – Domäne: Therapiebelastung“ – Corticosteroide; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden = ja							
LUM/IVA PLA	38 47	60,53±22,18 54,61±20,17	36 44	68,83±22,82 54,29±24,70	5,68±11,83 0,24±13,12	6,66 [1,18;12,15] p=0,018	0,49 [0,04;0,93] p=0,032
Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden = nein							
LUM/IVA PLA	65 53	55,21±20,97 54,30±20,63	62 52	57,35±24,33 60,79±21,88	3,64±14,67 7,71±12,51	-3,72 [-8,33;0,88] p=0,112	-0,28 [-0,65;0,09] p=0,137
Quelle: Tabelle 001-16 und 001-17 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							

Bei Patienten, die zuvor inhalative Corticosteroide bekommen haben, ist ein Vorteil zugunsten von LUM/IVA zu erkennen, der zudem statistisch signifikant ist. Für Patienten, die zuvor keine inhalative Corticosteroide bekommen haben, liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.24.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für die Veränderung des TSQM über 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert			
	Effektivität	Nebenwirkungen	Anwender-freundlichkeit	Gesamt-zufriedenheit
FEV ₁ %	p=0,804	p=0,206	p=0,182	p=0,551
Geschlecht	p=0,499	p=0,797	p=0,122	p=0,708
Körpergewicht	p=0,660	p=0,417	p=0,274	p=0,838
Region	p=0,078	p=0,741	p=0,687	p=0,110
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,429	p=0,874	p=0,135	p=0,171
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,789	p=0,858	p=0,999	p=0,928
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,261	p=0,240	p=0,206	p=0,047
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,264	p=0,631	p=0,535	p=0,411
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,028	p=0,023	p=0,028	p=0,151
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,596	p=0,590	p=0,822	p=0,234

Quelle: Tabelle 005 in den Zusatzanalysen

Für die Dimensionen „Effektivität“, „Nebenwirkungen“ und „Anwenderfreundlichkeit“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation für den Subgruppenfaktor „Infektionsstatus mit „*Pseudomonas aeruginosa*“ vor (p=0,028 bzw. p=0,023 bzw. p=0,028) ebenso für die Dimension „Gesamtzufriedenheit“ für den Subgruppenfaktor „Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ (p=0,047). Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen – Dimension: Effektivität“ – Infektion mit *P. aeruginosa*; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD		Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert	Hedges' g Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Vorangegangene Infektion mit Pseudomonas aeruginosa = positiv							
LUM/IVA PLA	37 39	71,32±15,02 67,09±18,96	39 41	69,94±18,94 67,48±22,55	-5,76±17,48 1,79±22,20	-3,37 [-9,88;3,13] p=0,304	-0,22 [-0,68;0,23] p=0,334
Vorangegangene Infektion mit Pseudomonas aeruginosa = negativ							
LUM/IVA PLA	54 52	68,31±18,40 66,03±20,86	54 55	71,86±24,00 65,20±19,53	4,16±18,77 1,03±18,89	4,62 [-0,51;9,76] p=0,077	0,32 [-0,06;0,71] p=0,100
Quelle: Tabelle 006-18 und 006-19 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline TSQM-Score.							

Für Patienten mit vorliegender Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, für Patienten ohne Infektion ein numerischer Trend zugunsten von LUM/IVA. In beiden Subgruppen sind die Effekte jeweils nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-109: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen – Dimension: Nebenwirkungen“ – Infektion mit *P. aeruginosa*; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Infektion mit Pseudomonas aeruginosa = positiv							
LUM/IVA	37	95,78±11,22	40	98,91±5,27	-0,49±12,34	-1,48 [-4,88;1,91]	-0,20 [-0,65;0,26]
PLA	39	98,72±5,59	41	99,85±0,98	-2,18±7,47	p=0,387	p=0,394
Infektion mit Pseudomonas aeruginosa = negativ							
LUM/IVA	54	96,30±11,87	55	99,77±1,18	-0,02±10,16	-1,49 [-4,60;1,63]	-0,18 [-0,56;0,21]
PLA	51	96,57±9,63	56	98,55±6,42	1,15±12,69	p=0,346	p=0,357
Quelle: Tabelle 008-18 und 008-19 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline TSQM-Score.							

Für beide Subgruppen sind die mittleren Veränderungen nur gering. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen – Dimension: Anwenderfreundlichkeit“ – Infektion mit *P. aeruginosa*; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Infektion mit Pseudomonas aeruginosa = positiv							
LUM/IVA PLA	38 39	70,91±17,21 68,80±16,94	40 41	79,79±14,34 81,71±14,45	9,70±16,88 12,79±18,44	-1,28 [-6,83;4,26] p=0,645	-0,10 [-0,55;0,35] p=0,664
Infektion mit Pseudomonas aeruginosa = negativ							
LUM/IVA PLA	54 51	72,33±16,03 72,77±19,48	56 55	84,33±14,53 81,52±13,44	12,22±16,58 7,67±16,36	4,04 [0,14;7,93] p=0,042	0,37 [-0,01;0,76] p=0,059
Quelle: Tabelle 005-18 und 005-19 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline TSQM-Score.							

Für Patienten mit vorliegender Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für Patienten ohne Infektion ist ein Vorteil zugunsten von LUM/IVA zu erkennen, dieser ist in der MMRM-Analyse statistisch signifikant (p=0,042). Das zugehörige Hedges' g ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für „Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen – Dimension: Gesamtzufriedenheit“ – hypertone Kochsalzlösung; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 24		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung über 24 Wochen	Mittlere Änderung über 24 Wochen
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			Differenz LUM/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung = ja							
LUM/IVA PLA	60 51	78,33±15,16 74,23±17,85	60 51	76,12±21,80 75,49±20,17	-2,85±16,23 2,78±19,92	-2,16 [-7,66;3,35] p=0,439	-0,13 [-0,50;0,25] p=0,505
Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung = nein							
LUM/IVA PLA	31 39	80,65±13,70 74,73±16,29	35 46	76,94±18,83 67,45±22,60	-2,88±14,66 -5,13±16,75	6,12 [-0,59;12,83] p=0,073	0,43 [-0,05;0,91] p=0,076
Quelle: Tabelle 007-14 und 007-15 in den Zusatzanalysen							
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements							
MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Körpergewicht und FEV ₁ % zum Screening-Zeitpunkt und Baseline TSQM-Score.							

Für Patienten, die zuvor mit hypertoner Kochsalzlösung behandelt wurden, liegt ein numerischer Trend zugunsten von Placebo vor, für Patienten ohne dieser Behandlung ein numerischer Trend zugunsten von LUM/IVA. In beiden Subgruppen sind die Effekte jeweils nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.24.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-112: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,021
Geschlecht	p=0,872
Körpergewicht	p=0,764
Region	NA
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=1,000
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	NA
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=1,000
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=1,000
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,390
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	NA

Quelle: Tabelle 025 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „FEV₁%“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,021). Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – FEV₁%; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
FEV₁% < 90% zu Baseline					
	52	48	52 (100,0)	46 (95,8)	1,04 [0,98;1,11], p=0,230 5,65 [0,26;120,63], p=0,268 4,2% [-1,5%;9,8%], p=0,149
FEV₁% ≥ 90% zu Baseline					
	50	53	45 (90,0)	52 (98,1)	0,91 [0,82;1,01], p=0,650 0,11 [0,01;1,22], p=0,045 -8,1% [-17,2%;1,0%], p=0,080
Quellen: Tabelle 025-1 und 025-2 in den Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Bei Patienten mit niedrigerem FEV₁% ist die Rate etwas höher im LUM/IVA-Arm, bei Patienten mit höherem FEV₁% etwas höher im Placebo-Arm. In beiden Subgruppen sind die beobachteten Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.24.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,816
Geschlecht	p=0,125
Körpergewicht	p=0,057
Region	p=0,054
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,997
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=1,000
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,251
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,135
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,862
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,896

Quelle: Tabelle 026 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-115: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt hatten, über 24 Wochen

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,621
Geschlecht	NA
Körpergewicht	p=0,740
Region	NA
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,193
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	NA
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,218
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	NA
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=1,000

Quelle: Tabelle 027 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.24.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,857
Geschlecht	p=0,850
Körpergewicht	p=0,179
Region	p=0,262
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,242
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,549
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,032
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,311
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,176
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,041

Quelle: Tabelle 029 in den Zusatzanalysen

Für die Subgruppenfaktoren „hypertone Kochsalzlösung“ und „Dornase alfa“ liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,032 bzw. p=0,041). Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ – hypertone Kochsalzlösung; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung = ja					
	67	54	10 (14,9)	6 (11,1)	1,21 [0,47;3,12], p=0,666 1,25 [0,41;3,80], p=0,699 3,8% [-8,1%;15,8%], p=0,532
Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung = nein					
	36	47	0 (0,0)	4 (8,5)	0,14 [0,01;2,59], p=0,189 0,13 [0,01;2,54], p=0,180 -8,5% [-16,5%;-0,5%], p=0,037
Quellen: Tabelle 029-14 und 029-15 in den Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Bei Patienten, die zuvor mit hypertoner Kochsalzlösung behandelt wurden, ist die Rate etwas höher im LUM/IVA-Arm, bei Patienten ohne dieser Behandlung ist sie etwas höher im Placebo-Arm. In beiden Subgruppen sind die beobachteten Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-118: Subgruppenergebnisse für „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte“ – Dornase alfa; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-809-109	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA	PLA	LUM/IVA vs. PLA
Behandlung mit Dornase alfa = ja					
	88	88	7 (8,0)	10 (11,4)	0,69 [0,27;1,75], p=0,494 0,66 [0,24;1,86], p=0,435 -3,4% [-12,1%;5,3%], p=0,443
Behandlung mit Dornase alfa = nein					
	15	13	3 (20,0)	0 (0,0)	6,13 [0,35;108,58], p=0,217 7,56 [0,35;161,47], p=0,195 20,0% [-0,2%;40,2%], p=0,053
Quellen: Tabelle 029-20 und 029-21 in den Zusatzanalysen sowie eigene Berechnungen					
Abkürzungen: LUM/IVA = Lumacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Bei Patienten, die zuvor mit Dornase alfa behandelt wurden, ist die Rate etwas höher im Placebo-Arm, bei den wenigen Patienten ohne dieser Behandlung ist sie etwas höher im LUM/IVA-Arm. In beiden Subgruppen sind die beobachteten Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.24.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome“ – RCT

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-119: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert
FEV ₁ %	p=0,816
Geschlecht	p=0,870
Körpergewicht	p=0,376
Region	p=0,288
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,455
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,433
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,392
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,897
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,579
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=1,000

Quelle: Tabelle 030 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

**4.3.1.3.24.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit/Verträglichkeit:
Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse
über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse“ – RCT**

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-120: p-Werte der Interaktionstests für die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse

Subgruppenfaktor	Interaktions- p-Wert
FEV ₁ %	p=0,607
Geschlecht	p=0,744
Körpergewicht	p=0,447
Region	p=0,593
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	p=0,630
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatoren	p=0,729
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	p=0,295
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	p=0,449
Infektionsstatus mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	p=0,733
vorangegangene Behandlung mit Dornase alfa	p=0,322

Quelle: Tabelle 031 in den Zusatzanalysen

Es werden keine Subgruppenergebnisse dargestellt, da für keine der Subgruppen ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.25 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

In der nachfolgenden Tabelle werden die Ergebnisse der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus den obigen Abschnitten zu RCT zusammengefasst. Pro Endpunkt ist der jeweilige Effektschätzer entsprechend seiner Operationalisierung (adjustierte mittlere Änderung und Hedges' g, relatives Risiko, *Rate Ratio*, *Hazard Ratio*) inklusive des 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts angegeben.

Subgruppenergebnisse werden in der Tabelle jeweils aufgeführt, falls ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt (d.h. Interaktions-p-Wert < 0,05), da in diesen Fällen i.A. eine Interpretation des Zusatznutzens auf Ebene der Subgruppen erforderlich ist. Auf diese Interpretationen wird in Abschnitt 4.4.2 eingegangen.

Tabelle 4-121: Übersicht über die Ergebnisse der RCT pro Endpunkt

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR oder Rate Ratio [95% KI], p-Wert	Interaktions- test p-Wert
Morbidität: absolute Veränderung der LCI _{2,5} über 24 Wochen	Hedges' g: -0,83 [-1,12;-0,54], p<0,001	
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen [%]	adj. mittl. Änd.: 2,42 [0,42;4,43], p=0,018	
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24		
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 1,67 [1,13;2,47], p=0,010	
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 1,47 [0,94;2,32], p=0,086	
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen [%]	Hedges' g: 0,33 [0,05;0,61], p=0,022	
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 [kg/m ²]	Hedges' g: 0,16 [-0,12;0,44], p=0,262	
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	adj. mittl. Änd.: 0,03 [-0,07;0,13], p=0,565	
Morbidität: Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 [mmol/l]	Antibiotika=ja Hedges' g: -2,01 [-2,37;-1,65], p<0,001 Antibiotika=nein Hedges' g: -2,44 [-3,24;-1,64], p<0,001 Hedges' g: -1,89 [-2,29;-1,48], p<0,001	0,014

Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen (PE) innerhalb von 24 Wochen		
Jedwede PE:	Rate Ratio: 1,33 [0,70;2,53], p=0,386	
PE mit notwendiger Hospitalisierung:	Rate Ratio: 1,33 [0,44;3,99], p=0,608	
Nordamerika	Rate Ratio: 0,35 [0,07;1,89], p=0,222	0,010
Europa	NA	
Australien	NA	
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:	Rate Ratio: 1,17 [0,37;3,67], p=0,786	
Nordamerika	Rate Ratio: 0,35 [0,07;1,89], p=0,222	0,017
Europa	NA	
Australien	NA	
Morbidität: Zeit bis zur ersten PE innerhalb von 24 Wochen	HR: 1,452 [0,743;2,837], p=0,276	
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PE innerhalb von 24 Wochen	HR: 1,613 [0,527;4,937], p=0,402	
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen PE innerhalb von 24 Wochen	HR: 1,401 [0,444;4,420], p=0,565	
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Kinder) über 24 Wochen Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme $\geq$ 4 Punkte)	adj. mittl. Änd.: 2,50 [-0,14;5,14], p=0,063 RR: 1,05 [0,74;1,49], p=0,814	
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht- respiratorischen Domänen des CFQ-R (Kinder) über 24 Wochen		
Körperliches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,02 [-0,29;0,34], p=0,877	
Gefühlslage	Hedges' g: 0,22 [-0,10;0,54], p=0,170	
Körperbild	Hedges' g: -0,09 [-0,40;0,23], p=0,596	
Essstörungen	Hedges' g: 0,05 [-0,27;0,37], p=0,751	

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

	weiblich männlich	Hedges' g: 0,39 [-0,03;0,81], p=0,069 Hedges' g: -0,25 [-0,75;0,24], p=0,310	0,044
Therapiebelastung	Nordamerika Europa Australien	Hedges' g: 0,21 [-0,11;0,53], p=0,195 Hedges' g: 0,31 [-0,05;0,68], p=0,092 Hedges' g: 0,42 [-4,95;15,29], p=0,295 Hedges' g: -1,33 [-2,73;0,07], p=0,060	0,018
gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,36 [0,04;0,68], p=0,028	
soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,14 [-0,18;0,46], p=0,378	
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen			
Atmungssystem	weiblich männlich P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,13 [-0,14;0,41], p=0,339 Hedges' g: -0,07 [-0,43;0,29], p=0,691 Hedges' g: 0,45 [0,01;0,89], p=0,047 Hedges' g: -0,20 [-0,63;0,23], p=0,351 Hedges' g: 0,34 [-0,02;0,71], p=0,066	0,038 0,030
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,14 [-0,14;0,42], p=0,326	
Vitalität	weiblich männlich	Hedges' g: 0,09 [-0,19;0,37], p=0,511 Hedges' g: 0,30 [-0,06;0,67], p=0,102 Hedges' g: -0,40 [-0,84;0,04], p=0,072	0,026
Gefühlslage	Corticosteroide =ja Corticosteroide =nein	Hedges' g: 0,14 [-0,14;0,41], p=0,338 Hedges' g: 0,45 [0,01;0,89], p=0,045 Hedges' g: -0,14 [-0,51;0,23], p=0,451	0,021
Schulaktivitäten	Antibiotika=ja Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,04 [-0,24;0,32], p=0,765 Hedges' g: -0,36 [-0,94;0,22], p=0,220 Hedges' g: 0,27 [-0,05;0,60], p=0,096	0,017
Körperbild		Hedges' g: 0,08 [-0,20;0,36], p=0,562	
Essstörungen		Hedges' g: 0,06 [-0,22;0,33], p=0,686	

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

Therapiebelastung	Corticosteroide=ja Corticosteroide=nein	Hedges' g: 0,06 [-0,21;0,34], p=0,651 Hedges' g: 0,49 [0,04;0,93], p=0,032 Hedges' g: -0,28 [-0,65;0,09], p=0,137	0,003
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,02 [-0,29;0,26], p=0,915	
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,16 [-0,11;0,44], p=0,248	
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,00 [-0,28;0,28], p=0,993	
Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen			
Effektivität	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,08 [-0,21;0,37], p=0,953 Hedges' g: -0,22 [-0,68;0,23], p=0,334 Hedges' g: 0,32 [-0,06;0,71], p=0,100	0,028
Nebenwirkungen	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: -0,17 [-0,46;-0,12], p=0,256 Hedges' g: -0,20 [-0,65;0,26], p=0,394 Hedges' g: -0,18 [-0,56;0,21], p=0,357	0,023
Anwenderfreundlichkeit	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,17 [-0,12;0,46], p=0,250 Hedges' g: -0,10 [-0,55;0,35], p=0,664 Hedges' g: 0,37 [-0,01;0,76], p=0,059	0,028
Gesamtzufriedenheit	Kochsalzlösung=ja Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,06 [-0,23;0,35], p=0,680 Hedges' g: -0,13 [-0,50;0,25], p=0,505 Hedges' g: 0,43 [-0,05;0,91], p=0,076	0,047
Mortalität über 24 Wochen		keine Ereignisse	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	FEV ₁ % < 90% FEV ₁ % ≥ 90%	RR: 0,98 [0,93;1,04], p=0,643 RR: 1,04 [0,98;1,11], p=0,230 RR: 0,91 [0,82;1,01], p=0,650	0,021
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne Todesfälle) über 24 Wochen		RR: 1,15 [0,54;2,46], p=0,660	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten		RR: 1,45 [0,25;8,40], p=0,671	

Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten		
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte	RR: 0,97 [0,42;2,23], p=0,944 Kochsalzlösung=ja RR: 1,21 [0,47;3,12], p=0,666 Kochsalzlösung=nein RR: 0,14 [0,01;2,59], p=0,189 Dornase alfa=ja RR: 0,69 [0,27;1,75], p=0,494 Dornase alfa=nein RR: 6,13 [0,35;108,6], p=0,217	0,032 0,041
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome	RR: 1,20 [0,51;2,79], p=0,674	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse	RR: 1,43 [0,75;2,75], p=0,277	

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, NA = nicht berechenbar, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

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

Es wurde nicht nach Studien für einen indirekten Vergleich gesucht, da eine direkt vergleichende Studie (RCT) vorliegt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-126: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.24.

Nicht relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

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

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-127: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.24.**

Nicht relevant.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-130: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
VX13-809-011 ^a	ja	ja	abgeschlossen	Part A: 14 Tage Behandlung Part B: 24 Wochen Behandlung	LUM/IVA 200mg/250mg q12h oral
VX15-809-110	nein ^b	ja	laufend	96 Wochen Behandlung	LUM/IVA 200mg/250mg q12h oral (bzw. LUM/IVA 400mg/250mg q12h, oral für Kinder, die vor Studienbeginn oder im Studienverlauf mindestens 12 Jahre alt waren)

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, LUM = Lumacaftor, q12h = alle 12 Stunden

^a Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der Part B der Studie relevant. Im Folgenden wird daher lediglich Part B dargestellt. ^b Im Zulassungsantrag ist lediglich die Interimsanalyse 1 der Studie supportiv erwähnt, was dem Zeitpunkt der Interimsanalyse 2 geschuldet ist, die erst erheblich nach der Einreichung des Zulassungsantrages bei der EMA durchgeführt werden konnte.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Es wurde keine bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Es wurde keine Suche in Studienregistern für weitere Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-131: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
VX13-809-011	ja	ja	nein	ja (101)	- ^d	ja (102)
VX15-809-110	ja	ja	nein	ja (Studienbericht Interimsanalyse 1) (103) nein (Tabellen des data cut “Interimsanalyse 2”) (104)	- ^d	ja (105, 106)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Es wurde keine Recherche nach weiteren Untersuchungen in den Studienregistern durchgeführt.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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

Tabelle 4-132: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VX13-809-011 ^a	einarmig, zweiphasig (Part A und Part B)	Patienten im Alter von 6 bis einschließlich 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Part A: LUM/IVA (n=10) Part B: LUM/IVA (n=58)	Part A: 14 Tage Behandlung Part B: 24 Wochen Behandlung	Durchführung in Nordamerika Part A: 07/2013 – 10/2013 Part B: 01/2015 – 10/2015	Pharmakokinetik, unerwünschte Ereignisse; LCI, FEV ₁ %, Schweißchlorid, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

VX15-809-110	Langzeit-Follow-Up der Studien VX13-809-011 (Part B) und VX14-809-109	Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	LUM/IVA (n=49, follow-up aus Studie VX13-809-011B) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse 1 „L200/I → L/I“ (n=94, follow-up aus Studie VX15-809-109) zum Zeitpunkt der „Interimsanalyse 2“ „P → L/I“ (n=96, follow-up aus Studie VX15-809-109) zum Zeitpunkt der „Interimsanalyse 2“	96 Wochen Behandlung (Treatment Group)	Durchführung in Nordamerika Studienstart: 08/2015; Studie läuft noch, Datenschnitt für die Interimsanalyse 1: 01.08.2016 Datenschnitt für den <i>data cut</i> („Interimsanalyse 2“): 12.04.2017	unerwünschte Ereignisse; LCI, FEV ₁ %, Schweißchlorid, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, gesundheitsbezogene Lebensqualität
--------------	---	--	---	--	---	---

^a Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der Part B der Studie relevant. Im Folgenden wird daher lediglich Part B dargestellt.

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, LUM = Lumacaftor, LCI = Lung Clearance Index, FEV₁% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body-Mass-Index, „L200/I – L/I“ – Patienten auf Lumacaftor/Ivacaftor in VX15-809-110, die bereits in Studie VX14-809-109 Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, „P → L/I“ – Patienten auf Lumacaftor/Ivacaftor in VX15-809-110, die in Studie VX14-809-109 Placebo erhalten hatten

Tabelle 4-133: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
VX13-809-011 Part B	LUM/IVA 200mg/250mg q12h, oral verabreicht	Behandlungsdauer: 24 Wochen
VX15-809-110	LUM/IVA 200mg/250mg q12h, oral verabreicht (bzw. LUM/IVA 400mg/250mg q12h, oral verabreicht für Kinder, die zu Studienbeginn oder im Studienverlauf mindestens 12 Jahre alt waren – damit dem bestimmungsgemäßen Gebrauch für Patienten ab 12 Jahren (d.h. Orkambi® in dieser Altersgruppe) entsprechend) Für Patienten, die bereits in der Studie VX14-809-109 Lumacaftor/Ivacaftor erhalten haben (Gruppe „L200/I → L/I“) bzw. für die, die in der Studie VX14- 809-109 Placebo erhalten hatten (Gruppe „P → L/I“). Zusätzlich wird eine Beobachtungsgruppe von Patienten der VX14-809-109, die in der Studie VX15- 809-110 nicht mit LUM/IVA behandelt werden, im Sinne eines Langzeit-Safety- Monitorings mitgeführt (keine weiteren Daten als evtl. aufgetretene unerwünschte Ereignisse werden im Verlauf abgefragt).	Behandlungsdauer: 96 Wochen

Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, LUM = Lumacaftor, L200/I – Kombination Lumacaftor 200mg plus Ivacaftor, L/I – Kombination Lumacaftor plus Ivacaftor entsprechend bestimmungsgemäßem Gebrauch, d.h. 200mg/250mg q12h für Kinder 6 bis 11 Jahre oder 400mg/250mg q12h für Kinder ab 12 Jahren, P – Placebo, q12h = alle 12 Stunden

Tabelle 4-134: Charakterisierung der Studienpopulationen – VX15-809-110, Datenschnitt IA2: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	VX15-809-110 (Datenschnitt, IA2) Subgruppe der Patienten aus Studie VX14-809- 109 Stratum “L200/I → L/I” N=94	VX15-809-110 (Datenschnitt, IA2) Subgruppe der Patienten aus Studie VX14-809- 109 Stratum “P → L/I” N=96
Geschlecht, n (%)		
männlich	36 (38,3)	40 (41,7)
weiblich	58 (61,7)	56 (58,3)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	9,2 ± 1,54	9,6 ± 1,63
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	16,43 ± 1,67	16,58 ± 2,00
BMI z-Score, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	-0,12 ± 0,85	-0,16 ± 0,90
Abstammung, n (%)		
weiß	91 (96,8)	92 (95,8)
andere	2 (2,1)	3 (3,1)
unbekannt	1 (1,1)	1 (1,0)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	0 (0,0)	2 (2,1)
andere	92 (97,9)	93 (96,9)
unbekannt	2 (2,1)	1 (1,0)
LCI _{2,5} zu Baseline, Mittelwert ± SD ^a	10,31 ± 2,38	10,23 ± 2,21
LCI _{2,5} zu Baseline, n (%) ^a		
< 7,5	3 (3,2)	5 (5,2)
≥ 7,5	91 (96,8)	91 (94,8)
FEV ₁ % zu Baseline, Mittelwert ± SD [%]	88,5 ± 13,7	90,7 ± 10,7
FEV ₁ % zu Baseline, n (%)		
< 90%	50 (53,2)	45 (46,9)
≥ 90%	44 (46,8)	51 (53,1)
Schweißchloridkonzentration zu Baseline, Mittelwert ± SD [mmol/L]	102,3 ± 10,6	103,4 ± 10,0
Inhalation von Antibiotika aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	19 (20,2)	27 (28,1)

nein	75 (79,8)	69 (71,9)
Inhalation von Bronchodilatoren aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	80 (85,1)	77 (80,2)
nein	14 (14,9)	19 (19,8)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	59 (62,8)	54 (56,3)
nein	35 (37,2)	42 (43,8)
Inhalation von Corticosteroiden aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	37 (39,4)	45 (46,9)
nein	57 (60,6)	51 (53,1)
Behandlung mit Dornase alfa aktuell oder in Vortherapie, n (%)		
ja	81 (86,2)	83 (86,5)
nein	13 (13,8)	13 (13,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infektion innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)		
ja	41 (43,6)	39 (40,6)
nein	53 (56,4)	57 (59,4)
IA2 – Interimsanalyse 2, <i>Datenschnitt</i> vom 12.04.2017		
Baseline-Charakteristika beschreiben die Strata zu Beginn der Studie VX15-809-110		

Die Studie VX15-809-110 umfasst Patienten, die aus den Studien VX13-809-011B und VX14-809-109 mit der Kombination aus Lumacaftor/Ivacaftor für 96 Wochen weiterbehandelt werden, um die Langzeitverläufe beobachten und beschreiben zu können. Zur Interimsanalyse 1 der Studie VX15-809-110 (Studienbericht vom 23.01.2017, (103)) wurden nur die Daten der Patienten der Studie VX13-809-011B in der Verlängerungsphase ausgewertet, da die Patienten der vorhergegangenen Studie VX14-809-109 zu dem Zeitpunkt noch nicht relevant in ihrer Verlängerungsphase der Studie VX15-809-110 fortgeschritten waren. Außerdem war die Studie VX14-809-109 noch nicht beendet, und um die (partielle) Entblindung der Studie zu vermeiden, die für die Patienten in der Studie VX15-809-110 notwendig gewesen wäre, wurden keine Daten der Studie VX14-809-109 in die Interimsanalyse 1 einbezogen.

45 der 49 (ca. 92%) Patienten aus der Studie VX13-809-011B, die in die Studie VX15-809-110 eingeschlossen werden konnten, hatten zur Interimsanalyse 1 eine um 36 Wochen verlängerte Behandlungsdauer (Datenschnitt per 01.08.2016); die anderen 4 Patienten hatten zu dem Zeitpunkt eine längere oder geringfügig geringere Expositionsdauer. Diese Ergebnisse werden hier im Modul 4 nicht dargestellt, da es sich um die nicht randomisierte Verlängerungsphase einer einarmigen Beobachtungsstudie handelt, die aufgrund ihres Evidenzgrads und wegen des Vorhandenseins der RCT VX14-809-109 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden soll. Übereinstimmend damit werden die

Ergebnisse der Studie VX13-809-011B ebenfalls im Dossier nicht dargestellt, da sie weder vom Evidenzgrad (einarmige Beobachtungsstudie) noch von der Behandlungsdauer (in Part B 24 Wochen) zusätzliche Erkenntnisse für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor ergibt. Der Studienbericht ist abgelegt (101). Die Studie wird insgesamt an dieser Stelle im Modul 4 beschrieben und die Charakteristika der Patienten des Part B angegeben, um die Zwischenauswertung 1 der hier insgesamt relevanten Studie VX15-809-110 interpretieren zu können, die ihrerseits nur der Vollständigkeit halber erwähnt ist.

Mit dem zusätzlichen *Datenschnitt* der Studie VX15-809-110 vom 12.04.2017 liegen mittlerweile weitere Verlängerungsdaten vor - sowohl für die Patienten aus der vorherigen Studie VX13-809-011B als auch Daten über maximal 48 Wochen für die verlängerter Behandlung der Patienten aus der Studie VX14-809-109. Dieser *Datenschnitt* ist keine a priori geplante Interimsanalyse gewesen, steht aber für die Darstellungen hier im Modul 4 zur Verfügung und wird deshalb der Einfachheit halber als „Interimsanalyse 2“ (IA2) bezeichnet.

Die Studie VX15-809-110 ist zwar ebenfalls eine nicht randomisierte Beobachtungsstudie, jedoch mit einer Langzeitbehandlung der Patienten aus der RCT VX14-809-109 über weitere maximal 96 Wochen (d.h. ohne die zuvor erfolgten zusätzlichen 24 Wochen in der Studie VX14-809-109). Durch die Tatsache, dass insgesamt ca. 93% der Patienten aus der Studie VX14-809-109 in dieser Studie weiterbehandelt und beobachtet werden, kann aus dem weiteren Trend von Endpunkten zur Wirksamkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit direkt abgeleitet werden, wie sich der frühe Behandlungsbeginn ab dem 6. Lebensjahr über 96 Wochen weiterentwickelt. Dabei gestattet die Studie VX15-809-110 zusätzlich noch den Vergleich mit einem Stratum der Patienten, die in der Studie VX14-809-109 auf Placebo (+ BSC) randomisiert waren und in der Studie VX15-809-110 mit der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen. Dadurch hat die Studie VX15-809-110 vergleichenden (wenn auch nicht randomisierten) Charakter, weshalb hier auf deren *Datenschnitt* vom 12.04.2017 auch ausführlicher eingegangen wird.

Eine für die vorliegende Nutzenbewertung separat durchgeführte Subgruppenanalyse des *Datenschnitt* („Interimsanalyse 2“, IA2) vom 12.04.2017 der Studie VX15-809-110 ausschließlich für die Patienten der Studie VX14-809-109, wird im folgenden Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Diese Subgruppenanalysen der Studie VX15-809-110 bilden die beste Evidenzgrundlage zur Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte im Zeitverlauf bei fortgesetzter (Gruppe „L200/I → L/I“) bzw. für die Patienten der Gruppe Placebo (+ BSC) der Studie VX14-809-109 (Gruppe „P → L/I“) erstmalig begonnener Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor für weitere maximal 96 Wochen. In den *Datenschnitt* vom 12.04.2017 (IA2) gingen die Daten von insgesamt 190 Patienten der Studie VX14-809-109 ein (94 in der Gruppe „L200/I → L/I“ sowie 96 in der Gruppe „P → L/I“), die zum Zeitpunkt der IA2 im Median 36 Wochen zusätzliche Behandlungsdauer in der Studie VX15-809-110 hatten.

Alle 91 bzw. 89 Patienten, die zum Zeitpunkt der IA2 noch unter Behandlung standen, hatten 24 Wochen Behandlung in der Studie (damit insgesamt 48 Wochen Behandlung mit

Lumacaftor/Ivacaftor nach bestimmungsgemäßigem Gebrauch („L/I“) für die Patienten, die in der Studie VX14-809-109 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt worden waren („L200/I → L/I“) bzw. 24 Wochen erstmalige Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor für die Patienten, die in der Vorgängerstudie Placebo (+ BSC) erhalten hatten („P → L/I“). Daten zu einer längeren Behandlungsdauer mit Lumacaftor/Ivacaftor nach bestimmungsgemäßigem Gebrauch („L/I“) von insgesamt 60 Wochen (36 Wochen Verlängerung für „L200/I → L/I“) bzw. 36 Wochen für „P → L/I“, lagen zum Zeitpunkt der IA2 nur für reichlich 50% der Patienten aus der vorherigen Studie VX14-809-109 vor, so dass diese Analysen wegen ihres unbekannten, jedoch höheren Verzerrungspotenzials hier nicht dargestellt werden. Sie sind jedoch in den Auswertungstabellen zur Subgruppenanalyse der IA2 der Studie VX15-809-110 berichtet.

Die Ergebnisse nicht randomisierter Studien werden laut Einschätzung des G-BA generell als hoch verzerrt eingestuft. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials für die Studie VX15-809-110 auf Studienebene sowie für den Datenschnitt („Interimsanalyse 2“) auf Endpunktebene, sind im Anhang 4-F im Detail eingeschätzt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse der Studie VX15-809-110 auf Endpunktebene – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-135: Operationalisierung der Endpunkte der Studie VX15-809-110 - weitere Untersuchungen

Endpunkt	Operationalisierung
LCI _{2,5}	Der <i>Lung Clearance Index</i> (LCI) gilt als Marker für Veränderungen in den peripheren Atemwegen. Der LCI wird mittels des sog. <i>Multiple-Breath Washout Tests</i> (Gasauswaschtest, MBW-Test) gemessen. Hierbei atmet der Patient zunächst Stickstoff (N₂) und anschließend reine Atemluft ein. Gemessen wird, wie viele Atemzüge nötig sind bis der Stickstoff „ausgewaschen“ ist, d.h. nur noch ein bestimmter Anteil des Markergases in der ausgeatmeten Luft nachweisbar ist. Der LCI_{2,5} gibt die Anzahl der Atemmanöver an, bis nur noch 2,5% (ein Vierzigstel) der Startkonzentration des Stickstoffs enthalten sind. In dieser Verlängerungsstudie werden zu Tag 15, Woche 4, Woche 24, Woche 48 und Woche 96 jeweils drei Messungen durchgeführt anhand derer Ergebnisse durch einen externen Anbieter zentral jeweils ein LCI_{2,5}-Wert bestimmt werden. Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, liegen belastbare Daten lediglich bis Woche 24 der Verlängerungsphase vor. Die Messung sollte jeweils vor der Bronchodilatation erfolgen und war daher definiert als Untersuchung bei einem Patienten, • der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor dem MBW-Test ausgesetzt hatte. Im Studienverlauf sollten sämtliche MBW-Tests jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollte der MBW-Test vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test gemäß folgender Vorgaben erfolgen: • Falls der MBW-Test des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite ein MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte der MBW-Test nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden MBW-Tests sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jeder MBW-Test wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Der MBW-Test sollte jeweils vor der spirometrischen Untersuchung durchgeführt werden. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des LCI_{2,5} von Baseline über 24 Wochen Verlängerungsphase (insgesamt 48 Wochen) dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) adjustiert für: Baselinewert, Gewicht, FEV1% (jeweils zum Screeningzeitpunkt der Studie VX14-809-109), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS) von ausschließlich denjenigen Patienten, die zuvor an der Studie VX14-809-109 teilgenommen hatten.

FEV₁% absolut bzw. relativ	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁) erfolgte zu jedem Studienbesuch dieser Verlängerungsstudie gemäß den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, liegen belastbare Daten lediglich bis Woche 24 der Verlängerungsphase vor. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten, • der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und • die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatoren (z. B. Tiotropiumbromid) mehr als 24 Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte. Im Studienverlauf sollten sämtliche spirometrischen Untersuchungen jeweils vor der Bronchodilatation durchgeführt werden. In der Behandlungsphase sollten die spirometrischen Untersuchungen vor der Einnahme der Studienmedikation durchgeführt werden. Falls ein Patient vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: • Falls in der Studie VX14-809-109 die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte nur für die betreffende Visite eine spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und die Visite wurde nicht verschoben. • Falls in der Studie VX14-809-109 der Patient an Tag 1 vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchodilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. • Jede spirometrische Untersuchung wurde in der Quelldokumentation als vor oder nach der Bronchodilatation durchgeführt festgehalten. Die Erhebung dieses spirometrischen Parameters erfolgte nach den Richtlinien der <i>American Thoracic Society</i> (64). Die Normalisierung des FEV₁ erfolgte nach Wang (65). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV₁%) bezeichnet. In diesem Abschnitt werden die absolute und die relative Veränderung des FEV₁% von Baseline über 24 Wochen Verlängerungsphase (insgesamt 48 Wochen) dargestellt. Die Analyse erfolgte jeweils mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) adjustiert für: Gewicht, FEV₁% (jeweils zum Screeningzeitpunkt der Studie VX14-809-109), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen jeweils auf dem Full Analysis Set (FAS) von ausschließlich denjenigen Patienten, die zuvor an der Studie VX14-809-109 teilgenommen hatten.
BMI z-Score	Die Messung des Körpergewichts und der Körpergröße erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt dieser Verlängerungsstudie. Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, liegen belastbare Daten lediglich bis Woche 24 der Verlängerungsphase vor. Der <i>Body Mass Index</i> wird anhand folgender Gleichung berechnet:

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

Der BMI z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird für Kinder und Jugendliche gemäß der *Nutrition Examination Survey Growth Chart Equation* des *National Center for Health Statistics (NCHS)* berechnet:

http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm.

Der BMI z-Score berechnet sich nach folgender Formel:

$$z = \begin{cases} \frac{\left(\frac{X}{M}\right)^L - 1}{LS} & , L \neq 0 \\ \frac{\ln\left(\frac{X}{M}\right)}{S} & , L = 0 \end{cases}$$

X ist hierbei der BMI. L, M und S sind der vom *Centers of Disease Control and Prevention (CDC)* online gestellten Tabelle (s.o.) zu entnehmen.

Der z-Score eines individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die Standardabweichung.

In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI z-Score von Baseline über 24 Wochen Verlängerungsphase (insgesamt 48 Wochen) dargestellt. Die Analyse erfolgte jeweils mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*) adjustiert für: Gewicht, FEV1% (jeweils zum Screeningzeitpunkt der Studie VX14-809-109), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt.

Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS) von ausschließlich denjenigen Patienten, die zuvor an der Studie VX14-809-109 teilgenommen hatten.

Schweißchlorid

In dieser Verlängerungsstudie wird zu Tag 15, Woche 4, Woche 24 und Woche 96 die Sammlung von Schweißproben mithilfe eines zugelassenen Sammelgeräts vorgenommen. Diese wurden zur Untersuchung an ein Zentrallabor verschickt. Die individuellen Ergebnisse der Chloridbestimmungen im Schweiß wurden den Studienzentren nicht mitgeteilt. Es lagen spezifische Instruktionen für die Sammlung, den Umgang, die Verarbeitung und den Transport von Schweißproben an das Zentrallabor vor.

Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, liegen belastbare Daten lediglich bis Woche 24 der Verlängerungsphase vor.

Die Chloridkonzentration wird in mmol/l gemessen. Sie gilt allgemein als Biomarker für die CFTR-Aktivität.

In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline über 24 Wochen Verlängerungsphase (insgesamt 48 Wochen) dargestellt. Die Analyse erfolgte jeweils mittels der MMRM-Methode (*Mixed Model for Repeated Measurement*) adjustiert für: Baselinewert, Gewicht, FEV1% (jeweils zum Screeningzeitpunkt der Studie VX14-809-109), Behandlung, Studienzeitpunkt,

	Behandlung×Studienzeitpunkt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS) von ausschließlich denjenigen Patienten, die zuvor an der Studie VX14-809-109 teilgenommen hatten.
CFQ-R Atemwegsdomäne	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen zu Tag 15, Woche 4, Woche 24, Woche 48 und Woche 96 in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Für jeden Patienten wurde der „CFQ-R Fragebogen für Kinder“ mittels des „Interviewer-Formats“ ausgefüllt. Kinder, die nach Tag 1 der Verlängerungsstudie ihren zwölften Geburtstag hatten, sollten ab diesem Zeitpunkt den Fragebogen selbstständig ausfüllen. Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, liegen belastbare Daten lediglich bis Woche 24 der Verlängerungsphase vor. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Domäne des Atmungssystems CFQ-R_{Resp} (respiratorische Symptome) des Kinder-Fragebogens dargestellt. Es ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Symptomatik. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl erfolgt mittels der MMRM-Methode (<i>Mixed Model for Repeated Measurement</i>) adjustiert für: Baselinewert, Gewicht, FEV1% (jeweils zum Screeningzeitpunkt der Studie VX14-809-109), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Full Analysis Set (FAS) von ausschließlich denjenigen Patienten, die zuvor an der Studie VX14-809-109 teilgenommen hatten.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie VX15-809-110 handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns nach Vorgabe des G-BA als hoch verzerrt eingestuft werden muss. Aufgrund dieses hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-136: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX15-809-110 zu Woche 24 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-809-109

Studie VX15-809-110 - Interimsanalyse 2 Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-809-109	Veränderung zu Woche 24 der Verlängerungsphase ^a gegenüber Baseline ^b	
	LS Mean ^c [95 % KI]	
	p-Wert	
Endpunkt	„L200/I → L/I“ N=94	„P → L/I“ N=96
LCI _{2,5}	-1,33 [-1,71 ; -0,95] p<0,001	-1,19 [-1,56 ; -0,82] p<0,001
FEV ₁ % absolut	2,4 [0,1 ; 4,7] p=0,042	1,7 [-0,7 ; 4,0] p=0,159
FEV ₁ % relativ	4,1 [1,0 ; 7,1] p=0,009	2,7 [-0,3 ; 5,8] p=0,077
BMI z-Score	0,15 [0,07 ; 0,23] p<0,001	0,07 [-0,02 ; 0,15] p=0,109
Schweißchlorid [mmol/L]	-21,4 [-24,4 ; -18,4] p<0,001	-26,3 [-29,3 ; -23,4] p<0,001
CFQ-R Atemwegsdomäne	5,8 [2,6 ; 9,0] p<0,001	1,4 [-1,4 ; 4,1] p=0,325
Quelle: Tabelle ah.14.2.1.2.1.2, ah.14.2.2.2.1, ah.14.2.2.2.2, ah.14.2.3.3.1, ah.14.2.6.2.2 und ah.14.2.4.1.2 in den Zusatzanalysen der Studie VX15-809-110, IA2 Abkürzungen: N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, LS Mean = Least Squares Mean, „L200/I → L/I“ = Behandlungsarm zur Fortführung von Lumacaftor/Ivacaftor, „P → L/I“ = Behandlungsarm zum Wechsel auf Lumacaftor/Ivacaftor für Placebo-Patienten der Studie -109 ^a entspricht 48 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor für die Gruppe „L200/I → L/I“ bzw. 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor für die Gruppe „P → L/I“ ^b Baseline für „L200/I → L/I“ entspricht Baseline der Studie VX14-809-109; Baseline für „P → L/I“ entspricht Baseline der Studie VX15-809-110 ^c MMRM Modell adjustiert für: Baselinewert, Gewicht, FEV₁% (jeweils zum Screeningzeitpunkt der Studie VX14-809-109), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt		

In Tabelle 4-136 sind die Ergebnisse der Endpunkte dargestellt, die in der Studie VX15-809-110 erhoben wurden und zur Interimsanalyse 2 ausgewertet worden sind und bezüglich derer ein Vergleich mit den Ergebnissen der RCT VX14-809-109 möglich ist.

Um diesen Vergleich zu unterstützen, wird im Folgenden tabellarisch zusammengefasst, wie die Ergebnisse aus Studie VX14-809-109 über 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor waren (siehe Tabelle 4-137: Ergebnisse für relevante Endpunkte der RCT VX14-809-109 zu Woche 24 - Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung). Dargestellt werden in Tabelle 4-137 für die Behandlungseffekte unter Lumacaftor/Ivacaftor aus der Studie VX14-809-109 - wegen der erforderlichen Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungseffekten der Studien VX14-809-109 und VX15-809-110 (IA2) - die (mit der identischen Methodik ermittelten) Schätzwerte für die pre-post Änderungen zwischen Woche 24 und Baseline der in VX14-809-109 auf Lumacaftor/Ivacaftor randomisierten Patienten. Die Placebo-adjustierten Behandlungseffektschätzer für Lumacaftor/Ivacaftor (die für die Beurteilung der Effekte aus der RCT VX14-809-109 im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt sind und die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden) sind für diesen Vergleich mit der Verlängerungsstudie nicht adäquat, da eine fortgeführte durchgehende Placebo-(+BSC)-Gruppe nicht vorhanden ist und daher ein Vergleich mit dem Placebo-adjustierten Effektschätzer aus der Studie VX14-809-109 nicht adäquat wäre.

Insofern geht es bei dem folgenden Vergleich primär darum, zu beurteilen, inwieweit die unmittelbaren Änderungen bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor über 24 Wochen entweder bei den neu auf Lumacaftor/Ivacaftor eingestellten Patienten („P → L/I“) bestätigt werden bzw. welche weiteren Trends sich bei einer insgesamt 48-wöchigen Behandlungsdauer („L200/I → L/I“) im Vergleich zu 24-wöchiger Behandlungsdauer ergeben.

Es gibt in der Studie VX15-809-110 zusätzlich eine sogenannte „Beobachtungskohorte“, in der die Patienten für maximal 2 Jahre kein Lumacaftor/Ivacaftor erhalten. Jedoch wird diese sehr kleine Kohorte lediglich in größeren Abständen hinsichtlich des eventuellen Auftretens von unerwünschten Ereignissen befragt. Darüber liegen im Rahmen der bisherigen Interimsanalyse 2 noch keine Daten vor und sie wären auch nicht im Rahmen der Nutzenbewertung relevant.

Die Ergebnisse der Studie VX15-809-110 sind sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies ergibt sich einerseits aus den dargestellten Patientencharakteristika, die - wegen der hohen Rate von ca. 93% der aus der RCT VX14-809-109 verlängert behandelten Patienten – praktisch identisch sind mit dieser ebenfalls als sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar eingeschätzten Studie. Andererseits entsprechen auch in der Verlängerungsstudie alle Behandlungsmodalitäten hinsichtlich der BSC dem deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für relevante Endpunkte der RCT VX14-809-109 zu Woche 24 - Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung

Studie VX14-809-109 Patienten, die auf Lumacaftor/Ivacaftor randomisiert worden sind	Veränderung zu Woche 24 gegenüber Baseline LS Mean^a [95% KI] p-Wert
Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor (200mg/250mg q 12h) N=103
LCI _{2,5}	-1,01 [-1,27 ; -0,75] p<0,0001
FEV ₁ % absolut	1,12 [-0,40 ; 2,63] p=0,15
FEV ₁ % relativ	2,22 [0,33 ; 4,11] p=0,022
BMI z-Score	0,08 [0,01 ; 0,15] p<0,031
Schweißchlorid [mmol/L]	-21,6 [-24,2 ; -19,0] p<0,0001
CFQ-R Atemwegsdomäne	5,5 [3,4 ; 7,6] p<0,0001
Abkürzungen: N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements, LS Mean = Least Squares Mean	
^a MMRM Modell adjustiert für: Baselinewert, Gewicht, FEV ₁ % (jeweils zum Screeningzeitpunkt), Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt	

Zwischen den von Placebo (+ BSC) auf Lumacaftor/Ivacaftor umgestellten und für 24 Wochen behandelten Patienten („P → L/I“) und deren Veränderungen in fast allen der relevanten (in Tabelle 4-136 dargestellten) Endpunkten ergibt sich eine sehr gute Übereinstimmung mit den Veränderungen über 24 Wochen der identisch behandelten Patienten der RCT VX14-809-109. Für LCI_{2,5}, FEV₁% (absolute und relative Änderungen) und den BMI z-Score zeigen sich jeweils sehr vergleichbare und (bis auf FEV₁% absolut) jeweils auch statistisch signifikante Verbesserungen unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Baseline. Hinsichtlich des Schweißchlorids war der Behandlungseffekt in der Verlängerungsstudie VX15-809-110 sogar numerisch noch größer, als in der RCT VX14-809-109, wobei beide statistisch signifikant sind und die Ergebnisse belegen, dass der kausale Effekt von Lumacaftor/Ivacaftor reproduzierbar eintritt.

Lediglich in der Lebensqualität (CFQ-R Atemwegsdomäne) ist der Effekt bei den in der Verlängerungsstudie erstmalig über 24 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten deutlich geringer als bei der RCT. Er erreicht auch keine statistische Signifikanz.

Gerade für diesen Lebensqualitätsendpunkt ist jedoch der Behandlungseffekt mit Lumacaftor/Ivacaftor über insgesamt 48 Wochen sehr gut vergleichbar mit dem Behandlungseffekt der zu reichlich 90% identischen Patienten (94 von 103 Patienten) innerhalb der RCT und in beiden Studien jeweils statistisch signifikant. Daraus wird deutlich, dass der Zugewinn an Lebensqualität hinsichtlich der Atmung unter Lumacaftor/Ivacaftor auch über 48 Wochen Behandlung bestehen bleibt.

Für $LCI_{2,5}$, $FEV_1\%$ (absolute und relative Änderungen) und den BMI z-Score ergibt sich über 48 Wochen Behandlung („L200/I → L/I“) jeweils eine weitere Zunahme der bereits zum Ende der RCT VX14-809-109 (also nach 24 Wochen Behandlung) mit Lumacaftor/Ivacaftor gesehenen positiven Effekte: der $LCI_{2,5}$ fällt weiter, die Effekte bezüglich $FEV_1\%$ (absolute und relative Änderungen) sind nach 48 Wochen sogar annähernd doppelt so hoch, wie nach 24 Wochen - was ebenfalls auf den BMI z-Score zutrifft. Damit sind die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie eine sehr gute und plausible Unterstützung, dass die bereits nach 24 Wochen gezeigten positiven Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor erhalten bleiben oder sich weiter steigern. Zu betonen ist dabei die Gleichgerichtetheit in allen dieser patientenrelevanten Endpunkte und dass es sich jeweils auch um Endpunkte handelt, die durch das Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor auch vollkommen plausibel sind. Die erreichte Senkung des Schweißchlorids als Maß für die Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor ist vermutlich nach (spätestens) 24 Wochen Behandlungsdauer bereits auf einem stabilen Niveau, so dass sich in diesem Parameter keine weiteren Verlängerungseffekte mehr ergeben. Aber gerade auch die durch die weitere, statistisch signifikante Erhöhung des BMI z-Scores (praktisch Verdoppelung des Effektes nach 48 Wochen im Vergleich zu 24 Wochen) zeigt an, dass Lumacaftor/Ivacaftor hier kontinuierliche positive Behandlungseffekte zeitigen und damit anhaltend den Gedeihstörungen (die bei Baseline der Studie VX14-809-109 für die damals im Mittel knapp 9 Jahre alten Patienten mit einem BMI z-Score im Mittel von -0.14) entgegenwirken konnte. Dies sogar in einem Maße, dass (spätestens) nach 48 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor ein normaler BMI z-Score erreicht werden konnte.

Zum Verträglichkeitsprofil von Lumacaftor/Ivacaftor ergaben sich keine neuen Erkenntnisse aus der Verlängerungsstudie VX15-809-110. Es traten keine unbekannten Kategorien unerwünschter Ereignisse auf, und die Raten an beobachteten allgemeinen oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen blieben so, wie aus der Zulassungsstudie VX14-809-109 bekannt. Damit kann auch die Sicherheit/Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor (+ BSC) als vergleichbar mit der Zulassungsstudie eingeschätzt werden.

Da über 95% aller eingeschlossenen und hier beschriebenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.24.

Subgruppenanalysen für die weiteren Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die weiteren Untersuchungen dienen zur Unterstützung des Arguments der Extrapolation der dargestellten RCT-Evidenz für die Gesamtpopulation der vorliegenden Indikationserweiterung von Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren auf die Gesamtheit der Patienten mit identischer Grunderkrankung (zystische Fibrose mit hF508del) ab 12 Jahren, für die auch bereits eine Nutzenbewertung mit dem Ergebnis eines beträchtlichen Zusatznutzens vorliegt. Spezifische Extrapolationen für Subgruppen im Indikationsgebiet wurden nicht angestrebt, da angesichts der sehr wenigen Subgruppeneffekte in dem Kollektiv der Indikationserweiterung als auch im Kollektiv der Patienten ab 12 Jahren kein plausibler Hinweis auf die Notwendigkeit bei der Interpretation dieser supportiven Evidenz gesehen wurde. Bekannte, biologisch plausible Effektmifikationen liegen in den Patientenkollektiven nicht vor.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX15-809-110 ergibt sich sowohl eine sehr hohe Reproduzierbarkeit der Behandlungseffekte unter Lumacaftor/Ivacaftor bei Behandlung über 24 Wochen, als auch die Stabilität bzw. ein weiteres Anwachsen von positiven patientenrelevanten Effekten unter Lumacaftor/Ivacaftor bei längerer Behandlung (von derzeit bis zu 48 Wochen).

Damit stützen diese Ergebnisse der vergleichenden Verlängerungsstudie VX15-809-110 – unter Berücksichtigung des Evidenzniveaus der verfügbaren Daten zur über 24 Wochen hinausgehenden Behandlung – sehr gut den Aspekt einer möglichen Extrapolation der Behandlungseffekte und damit des Zusatznutzens bei Kindern von 6 bis 11 Jahren im Indikationsgebiet bei langfristiger Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität:

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX14-809-109). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Zur unterstützenden Beschreibung des Trends einer verlängerten Behandlung der Studienpatienten aus der genannten RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor werden auch Ergebnisse der „Interimsanalyse 2“ der nicht randomisierten Studie VX15-809-110 verwendet.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Die Instrumente, die zur Erhebung der Lebensqualität verwendet wurden, sind allgemein anerkannte und im vorliegenden Indikationsgebiet der CF validierte (CFQ-R) bzw. in früheren Beschlüssen vom G-BA bereits anerkannte (CFQ-R) (3-5) oder validierte generische Messinstrumente (TSQM).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten klinischen Studie (VX14-809-109) und entspricht somit dem Evidenzgrad Ib.

Unterstützend wird in der Diskussion auf Ergebnisse einer Interimanalyse der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX15-809-110 eingegangen, wo diese weitere Erkenntnisse über die verlängerte Behandlung der Studienpatienten aus der RCT VX14-809-109 für längere Zeiträume als 24 Wochen ermöglicht (insgesamt derzeit 24 Wochen Verlängerung der LUM/IVA-Behandlung).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Tabelle 4-138: Übersicht über die Ergebnisse der RCT pro Endpunkt

	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR oder Rate Ratio [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für LUM/IVA
Morbidität: absolute Veränderung der LCI _{2,5} über 24 Wochen	adj. mittl. Änd.: -1,09 [-1,43;-0,75] p<0,001 Hedges' g: -0,83 [-1,12;-0,54], p<0,001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen [%]	adj. mittl. Änd.: 2,42 [0,42;4,43], p=0,018	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 24		
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%	RR: 1,67 [1,13;2,47], p=0,010	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Absolute Veränderungen: Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%	RR: 1,47 [0,94;2,32], p=0,086	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 24 Wochen [%]	adj. mittl. Änd.: 3,16 [0,64;5,68] p=0,014 Hedges' g: 0,33 [0,05;0,61], p=0,022	Kein Zusatznutzen belegt (Effekt bereits bewertet)
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 24 [kg/m ²]	adj. mittl. Änd.: 0,11 [-0,08;0,31] p=0,252 Hedges' g: 0,16 [-0,12;0,44], p=0,262	Kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24	adj. mittl. Änd.: 0,03 [-0,07;0,13], p=0,565	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 [mmol/l]	Hedges' g: -2,01 [-2,37;-1,65], p<0,001 Hedges' g: -2,44 [-3,24;-1,64], p<0,001 Hedges' g: -1,89 [-2,29;-1,48], p<0,001 Antibiotika=ja Antibiotika=nein	kein Zusatznutzen belegt

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

Morbidität: Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen			
Jedwede PE:		Rate Ratio: 1,33 [0,70;2,53], p=0,386	kein Zusatznutzen belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		Rate Ratio: 1,33 [0,44;3,99], p=0,608	kein Zusatznutzen belegt
	Nordamerika	Rate Ratio: 0,35 [0,07;1,89], p=0,222	-
	Europa	NA	-
	Australien	NA	-
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		Rate Ratio: 1,17 [0,37;3,67], p=0,786	kein Zusatznutzen belegt
	Nordamerika	Rate Ratio: 0,35 [0,07;1,89], p=0,222	-
	Europa	NA	-
	Australien	NA	-
Morbidität: Zeit bis zur ersten PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,452 [0,743;2,837], p=0,276	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,613 [0,527;4,937], p=0,402	kein Zusatznutzen belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen PE innerhalb von 24 Wochen		HR: 1,401 [0,444;4,420], p=0,565	Kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R (Kinder)			
Kontinuierliche Veränderung über 24 Wochen		adj. mittl. Änd.: 2,50 [-0,14;5,14], p=0,063	kein Zusatznutzen belegt
Responderanalysen zu Woche 24 (cut-off Score-Zunahme $\geq$ 4 Punkte)		RR: 1,05 [0,74;1,49], p=0,814	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Kinder) über 24 Wochen			
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,02 [-0,29;0,34], p=0,877	kein Zusatznutzen belegt
Gefühlslage		Hedges' g: 0,22 [-0,10;0,54], p=0,170	kein Zusatznutzen belegt
Körperbild		Hedges' g: -0,09 [-0,40;0,23], p=0,596	kein Zusatznutzen belegt
Essstörungen		Hedges' g: 0,05 [-0,27;0,37], p=0,751	-
	weiblich	Hedges' g: 0,39 [-0,03;0,81], p=0,069	kein Zusatznutzen belegt

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

	männlich	Hedges' g: -0,25 [-0,75;0,24], p=0,310	kein Zusatznutzen belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,21 [-0,11;0,53], p=0,195	-
	Nordamerika	Hedges' g: 0,31 [-0,05;0,68], p=0,092	kein Zusatznutzen belegt
	Europa	Hedges' g: 0,42 [-4,95;15,29], p=0,295	kein Zusatznutzen belegt
	Australien	Hedges' g: -1,33 [-2,73;0,07], p=0,060	kein Zusatznutzen belegt
gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,36 [0,04;0,68], p=0,028	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,14 [-0,18;0,46], p=0,378	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R (Eltern/Betreuer) über 24 Wochen			
Atmungssystem		Hedges' g: 0,13 [-0,14;0,41], p=0,339	-
	weiblich	Hedges' g: -0,07 [-0,43;0,29], p=0,691	kein Zusatznutzen belegt
	männlich	Hedges' g: 0,45 [0,01;0,89], p=0,047	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	P. aerug.=positiv	Hedges' g: -0,20 [-0,63;0,23], p=0,351	kein Zusatznutzen belegt
	P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,34 [-0,02;0,71], p=0,066	kein Zusatznutzen belegt
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,14 [-0,14;0,42], p=0,326	kein Zusatznutzen belegt
Vitalität		Hedges' g: 0,09 [-0,19;0,37], p=0,511	-
	weiblich	Hedges' g: 0,30 [-0,06;0,67], p=0,102	kein Zusatznutzen belegt
	männlich	Hedges' g: -0,40 [-0,84;0,04], p=0,072	kein Zusatznutzen belegt
Gefühlslage		Hedges' g: 0,14 [-0,14;0,41], p=0,338	-
	Corticosteroide =ja	Hedges' g: 0,45 [0,01;0,89], p=0,045	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	Corticosteroide =nein	Hedges' g: -0,14 [-0,51;0,23], p=0,451	kein Zusatznutzen belegt
Schulaktivitäten		Hedges' g: 0,04 [-0,24;0,32], p=0,765	-
	Antibiotika=ja	Hedges' g: -0,36 [-0,94;0,22], p=0,220	kein Zusatznutzen belegt
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,27 [-0,05;0,60], p=0,096	kein Zusatznutzen belegt
Körperbild		Hedges' g: 0,08 [-0,20;0,36], p=0,562	kein Zusatznutzen belegt

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

Essstörungen		Hedges' g: 0,06 [-0,22;0,33], p=0,686	kein Zusatznutzen belegt
Therapiebelastung	Corticosteroide=ja	Hedges' g: 0,06 [-0,21;0,34], p=0,651 Hedges' g: 0,49 [0,04;0,93], p=0,032	- Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	Corticosteroide=nein	Hedges' g: -0,28 [-0,65;0,09], p=0,137	kein Zusatznutzen belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,02 [-0,29;0,26], p=0,915	kein Zusatznutzen belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,16 [-0,11;0,44], p=0,248	kein Zusatznutzen belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,00 [-0,28;0,28], p=0,993	kein Zusatznutzen belegt
Lebensqualität: Veränderung des TSQM über 24 Wochen			
Effektivität	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,08 [-0,21;0,37], p=0,953 Hedges' g: -0,22 [-0,68;0,23], p=0,334 Hedges' g: 0,32 [-0,06;0,71], p=0,100	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Nebenwirkungen	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: -0,17 [-0,46;-0,12], p=0,256 Hedges' g: -0,20 [-0,65;0,26], p=0,394 Hedges' g: -0,18 [-0,56;0,21], p=0,357	kein Zusatznutzen belegt - -
Anwenderfreundlichkeit	P. aerug.=positiv P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,17 [-0,12;0,46], p=0,250 Hedges' g: -0,10 [-0,55;0,35], p=0,664 Hedges' g: 0,37 [-0,01;0,76], p=0,059	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Gesamtzufriedenheit	Kochsalzlösung=ja Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,06 [-0,23;0,35], p=0,680 Hedges' g: -0,13 [-0,50;0,25], p=0,505 Hedges' g: 0,43 [-0,05;0,91], p=0,076	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Mortalität über 24 Wochen		keine Ereignisse	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen	FEV ₁ % < 90% FEV ₁ % ≥ 90%	RR: 0,98 [0,93;1,04], p=0,643 RR: 1,04 [0,98;1,11], p=0,230 RR: 0,91 [0,82;1,01], p=0,650	kein Zusatznutzen belegt - -
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (ohne		RR: 1,15 [0,54;2,46], p=0,660	kein Zusatznutzen belegt

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

Todesfälle) über 24 Wochen		
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,45 [0,25;8,40], p=0,671	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte	RR: 0,97 [0,42;2,23], p=0,944 Kochsalzlösung=ja RR: 1,21 [0,47;3,12], p=0,666 Kochsalzlösung=nein RR: 0,14 [0,01;2,59], p=0,189 Dornase alfa=ja RR: 0,69 [0,27;1,75], p=0,494 Dornase alfa=nein RR: 6,13 [0,35;108,6], p=0,217	- kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome	RR: 1,20 [0,51;2,79], p=0,674	kein Zusatznutzen belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse	RR: 1,43 [0,75;2,75], p=0,277	kein Zusatznutzen belegt

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, TSQM = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, NA = nicht berechenbar, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

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

Morbidität: Verbesserung der Lungenfunktion

Eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion wird anhand der Veränderungen sowohl des LCI_{2,5} als auch der FEV₁% zu Woche 24 belegt. Daraus wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.

- **Veränderung des Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) über 24 Wochen**

Die Veränderung in dem wichtigsten Parameter des Gausauswaschtests, des LCI_{2,5} der gerade bei Kindern die frühe Verschlechterung der Lungenfunktion, insbesondere der Ventilationsinhomogenität sehr sensitiv anzuzeigen vermag und damit auch patientenrelevant ist, ist statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Die Veränderung beträgt -1,09 bei einem p-Wert von < 0,001. Bei der Betrachtung der standardisierten Veränderung mittels Hedges' g ergibt sich bei ebenfalls statistisch signifikantem Ergebnis, dass die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für Hedges' g kleiner als -0,2 ist (Verbesserungen entsprechen hier negativen Veränderungen), woraus sich ergibt, dass nach diesem Zusatzkriterium die Veränderung auch als klinisch relevant einzuschätzen ist.

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

Für den patientenrelevanten Endpunkt des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV₁%) wird im Folgenden mittels mehrerer Operationalisierungen gezeigt, dass mit dem Behandlungseffekt durch Lumacaftor/Ivacaftor bezüglich dieses Endpunktes in der Gesamtschau (mittlere Veränderung sowie Responderanalysen) ein geringer Zusatznutzen begründet ist.

- *mittlere absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen*

Die mittlere absolute Veränderung des FEV₁% über 24 Wochen liegt bei 2,42% des Normwertes im Vergleich zu Placebo und ist statistisch signifikant (p=0,018). Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dieses Ergebnis gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung. Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt bei keinem der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

- *mittlere relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) über 24 Wochen*

Diese Ergebnisse zur mittleren absoluten Veränderung werden ebenfalls durch die statistisch signifikante Verbesserung auch in der mittleren relativen Veränderung der FEV₁% gestützt. Diese mittlere relative Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor beträgt 3,16% (p=0,014).

Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt bei keinem der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Dieses Ergebnis soll jedoch nicht zur Ableitung eines eigenständigen Zusatznutzens herangezogen werden, es untermauert jedoch die Konsistenz über mehrere Operationalisierungen der Veränderung des FEV₁.

In diesem Sinne sind in der Zusammenschau auch die Ergebnisse zu den

➤ *Responderanalysen der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24*

zu interpretieren. Hinsichtlich der absoluten Veränderung über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich des Lungenfunktionsparameters FEV₁% wurden Responderanalysen mit zwei unterschiedlichen Schwellenwerten durchgeführt. Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 3% zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm (RR=1,67; p=0,010). Bei einem Schwellenwert von 5% erreicht der numerische Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor noch keine statistische Signifikanz (RR=1,47; p=0,086). Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (beide Operationalisierungen der Responderanalysen) für keinen der zehn geprüften Subgruppen-Faktoren vor. Damit stützen die Responderanalysen die bereits in der absoluten und relativen Änderung des FEV₁ gefundenen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteile für Lumacaftor/Ivacaftor.

Zusammenfassend liegt damit eine hinsichtlich der Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen geringen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor begründet. Dies ist von der Aussagesicherheit als Hinweis einzustufen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- **Veränderung der Punktzahl in der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R (Version für Patienten) über 24 Wochen**

Die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domäne „Gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R sind statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Auch Hedges' g ist für dieses Ergebnis statistisch signifikant. Von den zehn getesteten Subgruppenfaktoren lag kein Beleg auf Effektmodifikation vor.

Diese Verbesserung ist eines der - gerade im Kindesalter - die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussenden Hauptsymptome der CF bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die hF508del sind, so dass es sich in einer Verbesserung der Lebensqualitätseinschätzung widerspiegelt. Es liegt somit eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens vor, der einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt. Dieser konnte mit der Sicherheit eines Hinweises gezeigt werden.

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den Domänen „Atmungssystem“, „Gefühlslage“ und „Therapiebelastung“ des CFQ-R über 24 Wochen (Version für Eltern/Betreuer)**

Die Einschätzung der Lebensqualität wurde von den Eltern bzw. Betreuungspersonen zusätzlich zur Einschätzung der betroffenen Kinder selbst (mittels CFQ-R) getroffen.

Für die Veränderungen über die Studiendauer von 24 Wochen bezüglich der Domänen „Atmungssystem“, „Gefühlslage“ und „Therapiebelastung“ des CFQ-R wurde zwar auf dem Niveau der Gesamtstudie keine statistisch signifikante Veränderung festgestellt, jedoch gab es einige Belege auf Effektmodifikation innerhalb der zehn dahingehend untersuchten Subgruppenfaktoren.

So ergab sich für die Domäne „Atmungssystem“ ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Geschlechts. In der Subgruppe der männlichen Patienten (also der Jungen) zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Die adjustierte mittlere Verbesserung lag mit 4,83 im Mittel knapp oberhalb der MCID von 4 Punkten; auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Insofern liegt hier für die Subgruppe der männlichen Patienten eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des terapierelevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Für die Domäne „Gefühlslage“ ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“. In der Subgruppe der Kinder, die bereits vor Studienbeginn Corticosteroide inhaliert hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Obwohl angesichts der zahlreich durchgeführten statistischen Tests auf Effektmodifikation auch falsch positive Belege auf Effektmodifikation in Betracht zu ziehen sind, könnte man es dahingehend interpretieren, dass die Patienten, die in diesem Alter bereits vor der Studie Corticosteroide inhalieren mussten schwerer in ihrer Lungenfunktion beeinträchtigt waren und von daher die Verbesserungen unter Lumacaftor/Ivacaftor stärker bezüglich der Lebensqualität gewichtet haben. Insofern liegt hier für die Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Corticosteroid-Inhalation eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des terapierelevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Für die Domäne „Therapiebelastung“ ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“. In der Subgruppe der Kinder, die bereits vor Studienbeginn Corticosteroide inhaliert hatten, zeigte sich ein statistisch signifikanter positiver Effekt zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Auch Hedges' g erreichte für diese Verbesserung statistische Signifikanz. Obwohl angesichts der zahlreich durchgeführten statistischen Tests auf Effektmodifikation auch falsch positive Belege auf

Effektmodifikation in Betracht zu ziehen sind, könnte man es dahingehend interpretieren, dass die Patienten, die in diesem Alter bereits vor der Studie Corticosteroide inhaliert hatten, schwerer in ihrer Lungenfunktion beeinträchtigt waren und von daher die Veränderungen der Therapiebelastung unter Lumacaftor/Ivacaftor stärker bezüglich der Lebensqualität gewichtet haben. Insofern liegt hier für die Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Corticosteroid-Inhalation eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen rechtfertigt.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Zu keinem der Endpunkte der Sicherheit oder Verträglichkeit, inklusive der Mortalität, gab es relevante Unterschiede zwischen Lumacaftor/Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Placebo+BSC). Insofern konnte dafür kein Zusatznutzen belegt werden.

Zusammenfassung und Interpretation des Zusatznutzens unter dem Gesichtspunkt der Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren:

Aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung von CF-Patienten, besteht generell im Indikationsgebiet und ganz besonders für die Kinder in der hier relevanten Indikationserweiterung für Patienten, die hF508del sind, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

Im Folgenden wird noch einmal ausführlich dargestellt, weshalb gerade ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn von hF508del-Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor weitreichende positive patientenrelevante Implikationen mit sich bringen wird, die sich über die gesamte Lebenszeit der CF-Patienten auswirken und damit deutlich über den im Rahmen der Indikationserweiterung untersuchten Altersbereich von 6 bis 11 Jahren hinaus wirksam werden.

Gerade bei Kindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab dem 6. Lebensjahr) sind Pankreasdysfunktion (6) und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus (7-9) die wesentlichen klinischen Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus (bei bis zu 20% der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III) (10). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90% der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (11)) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH sind reduziert (12, 13) sowie die Marker für Pankreas-Stress (14, 15) erhöht. Aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (16, 17) und Lebererkrankung (18) sind bereits ab dem ersten Lebensmonat

präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (19).

Dabei zeigen sich die pulmonalen Symptome nicht zuerst an Lungenfunktionsparametern wie dem FEV₁, sondern es tritt Husten, oft mit erhöhter Sputumproduktion, Rasseln und Pfeifen bei der Atmung auf. Ab dem 6. Lebensjahr ist Husten bereits bei über 90% der Patienten persistent. Strukturelle Lungenabnormalitäten sind schon in den ersten Lebensmonaten nachweisbar – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und „*Air trapping*“ (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks) (20). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung Clearance Index (LCI) gut und reproduzierbar messbar. Dies ist vor allem früher möglich als mittels des Lungenfunktionsparameters FEV₁, da die Lungenfunktion im Alter bis zu 10 Jahren oft noch gar nicht oder nur minimal beeinträchtigt ist, obwohl bereits die genannten Veränderungen der Lunge vorliegen. Durch die damit gegebene frühere Erkennung und daraus resultierend Interventionsmöglichkeit, kann einer Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig vorgebeugt, diese im Verlauf dadurch reduziert und damit die Lebensqualität verbessert und Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden.

Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (21, 22). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (7, 23). Da der *Body Mass Index* (BMI) per se auch mit der Lungenfunktion (FEV₁) korreliert ist (24), profitieren Kinder, die einen besseren Gewichtszugewinn aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (25, 26) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments LUM/IVA für Kinder bereits ab dem 6. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.

Zu den bereits belegten positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren mit hF508del, kommen mit der Indikationserweiterung bereits für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren zusätzliche positive Effekte hinzu, die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung langfristig erhöhen werden. Der Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren die hF508del sind, wurde durch den G-BA als beträchtlich bewertet (32).

Die bereits in Modul 3 (Modul 3, Abschnitt 3.2.2, Abbildung 4) veranschaulichten Modellrechnungen zeigt, dass ein um beispielsweise 10 Jahre früherer Therapiebeginn mit

Lumacaftor/Ivacaftor (mit 8 statt mit 18 Jahren) bei Annahme eines über die Zeit konstanten positiven Therapieeffekts von Lumacaftor/Ivacaftor zu einem erheblichen Gewinn an Lebenserwartung führt. Für dieses Modell wurde beispielsweise einen Behandlungsbeginn im Alter von 8 Jahren (bei noch nicht reduzierter Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁% - hier 100,4% aus (28)) einem Behandlungsbeginn mit 18 Jahren (und dem dann bereits sehr ausgeprägten FEV₁-Abfall im Vergleich zu Gesunden – hier 75,5% aus (28)) gegenübergestellt. Eine kritische Grenze für das Überleben kann bei einem FEV₁% von beispielsweise 30% angesetzt werden – ein Schwellenwert, ab dem die Lebensqualität der Patienten jedenfalls sehr schwer reduziert ist und aus dem auch häufig lebensbedrohliche Zustände resultieren können. Nimmt man den Behandlungseffekt unter Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit hF508del (ab 12 Jahren) (Abfall pro Jahr 1,33% ermittelt aus der PROGRESS-Studie (29)) als über die Lebenszeit konstant an, so ergibt sich eine extrapolierte mittlere Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen die kritischen Grenze der Lungenfunktion um 8,7 Jahre. Dieser Zugewinn an „Lebenszeit“ wird allein durch eine 10 Jahre früher begonnene Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erreicht.

In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (30-32), welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit LUM/IVA zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer Früherkennung und früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume mit sich bringen wird. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang damit eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben (33-37). Insbesondere für die schwer erkrankten CF-Patienten mit der Mutation hF508del ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Zulassungsstudie VX14-809-109 ergibt sich wie oben dargestellt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Dieser Nachweis ist jedoch u.a. dadurch limitiert, dass bisher für diese jungen Patienten noch keine Langzeitdaten aus RCT zur Verfügung stehen und diese Patienten aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung in der Regel noch keine ausgeprägte Lungenfunktionseinschränkung aufweisen. Insofern sind aber die gezeigten positiven Effekte besonders zu würdigen. Es ist unbedingt zu berücksichtigen, dass der weitere Verlauf der Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor durch die Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, bereits bekannt ist und vom G-BA bewertet wurde (27).

Die Patienten der beiden Zulassungsstudien (TRAFFIC und TRANSPORT), die der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind (27)

zugrunde lagen (38), wurden in einer offenen Verlängerungsstudie für bis zu 96 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor + BSC nach dem bestimmungsgemäßen Gebrauch weiterbehandelt und beobachtet. Diese Studie (VX12-809-105, PROGRESS, NCT01931839) ist inzwischen publiziert (29). Insgesamt haben 92,9% der Patienten der beiden Zulassungsstudien, die sich auf der zugelassenen Lumacaftor/Ivacaftor-Dosierung befanden, die Verlängerungsstudie PROGRESS begonnen, es liegt also diesbezüglich kein Verzerrungspotential vor. Insgesamt beendeten 82% dieser Patienten 72 Wochen Behandlung in der Verlängerungsstudie (damit in Summe 96 Wochen Behandlungsdauer) und 42% 96 Wochen der Verlängerungsphase (damit in Summe 120 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor) (29). Auf diese Studie soll hier kurz eingegangen werden, um anhand der Ergebnisse zu demonstrieren, wie sich die Patienten, die die Grundlage für den „Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen“ darstellten, bei Weiterbehandlung über bis zu 1,5 Jahre (72 Wochen) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte entwickelt haben. Insgesamt liegt damit zusammengefasst für diese Patienten knapp 2 Jahre (96 Wochen) Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor vor. Es zeigt sich, dass bezüglich des FEV₁% auch nach insgesamt 96 bzw. 120 Wochen Behandlungsdauer noch ein positiver Effekt (versus Baseline) zu beobachten ist, der jedoch zu diesen Zeitpunkten nicht mehr statistisch signifikant ist. Trotzdem der fehlenden statistischen Signifikanz ist dieses Ergebnis sehr positiv, da damit gezeigt wurde, dass über die Dauer von 2 Jahren ein Abfall der Lungenfunktion durch den initialen positiven Effekt in den Zulassungsstudien vollkommen verhindert werden konnte. Der BMI ist in der Verlängerungsphase weiter angestiegen und zwar um statistisch signifikante 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,56 bis 0,81, $p < 0,0001$) zur Gesamt-Woche 96 bzw. 0,96 (95%-Konfidenzintervall 0,81 bis 1,11, $p < 0,0001$) zur Gesamt-Woche 120. Ebenso verhält es sich auch mit der Atemwegs-Domäne des Lebensqualitäts-Scores CFQ-R, die sich insgesamt um statistisch signifikante 5,7 Punkte (95%-Konfidenzintervall 3,8 bis 7,5, $p < 0,0001$) zur Gesamt-Woche 96 bzw. 3,5 Punkte (95%-Konfidenzintervall 1,3 bis 5,8, $p = 0,0018$) zur Gesamt-Woche 120 verbessert hat. Auch die Rate der Exazerbationen pro Jahr bleibt weiter auf dem sehr niedrigen Niveau der TRAFFIC und TRANSPORT-Studien. Dies betrifft zum einen allgemein die Rate des Auftretens jedweder pulmonalen Exazerbation, sowie zum anderen die Rate schwerwiegender Exazerbationen, d.h. speziell, die zu einer Krankenhauseinweisung geführt haben, und auch von denjenigen Exazerbationen, die eine i.v. Antibiose erforderlich machten. Vergleicht man die in PROGRESS beobachteten Exazerbationsraten für diese Entitäten, so ergibt sich eine deutliche Reduzierung der Exazerbationshäufigkeiten, so, dass jeweils nur noch ca. die Hälfte der jeweiligen Exazerbationen pro Jahr auftreten, wie sie in der Placebo + BSC-Gruppe der Zulassungsstudien beobachtet worden waren. (29)

Insgesamt zeigt sich anhand der Ergebnisse der PROGRESS-Studie für Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, dass die Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor (auf der damaligen Basis von zwei RCTs mit 24 Wochen Behandlungsdauer) auch bei einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bis zu 120 Wochen (24 Wochen RCT + Weiterbehandlung 96 Wochen) gerechtfertigt ist. Auch wenn aus der PROGRESS-Studie kein Vergleich mit Placebo + BSC ableitbar ist, wird doch durch die nahezu vollständige Weiterbeobachtung der Patienten aus den Zulassungsstudien deutlich, dass sich die hauptsächlichen positiven patientenrelevanten Effekte fortsetzen und stabil

bleiben (Exazerbationsraten weiter auf nahezu 50% reduziert, Lebensqualität anhand der Atemwegsdomäne des CFQ-R) oder sogar weiter zunehmen (BMI)).

Insgesamt liegt mit dieser nicht vergleichenden Verlängerungsstudie eine gute weitere Evidenz vor, dass die Extrapolation der initial in der frühen Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet attestierten patientenrelevanten Effekte, die zur Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens geführt hatten (27), mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist.

Um festzustellen, inwieweit sich eventuell die Evidenzbasis hinsichtlich RCT, die der Nutzenbewertung des G-BA für Lumacaftor/Ivacaftor ab 12 Jahren (3) zu Grunde lag, eventuell verändert hat, wurde im Rahmen der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3.2 erläuterten bibliographischen Literaturrecherche – und mit der dort beschriebenen Methodik – parallel nach RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (jeweils zuzüglich BSC) für Patienten ab 12 Jahren gesucht. Dafür wurden lediglich modifizierte Ein-/Ausschlusskriterien im Vergleich zur Informationsbeschaffung für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (hier zu bewertendes Anwendungsgebiet) angewendet (107). Im Volltext gesichtet wurden insgesamt 11 Publikationen (108-117), die jedoch als irrelevant ausgeschlossen wurden. Das resultierende Flußdiagramm zum Rechercheergebnis (118) weist damit aus, dass weiterhin nur eine relevante Publikation (119) zu den beiden, auch der Nutzenbewertung des G-BA zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (3), zugrundeliegenden RCT (VX12-809-103 TRAFFIC und VX12-809-104 TRANSPORT) identifiziert wurde. Damit ist belegt, dass sich die Evidenzbasis bezüglich des Übertragbarkeitsarguments hinsichtlich des Zusatznutzens in der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Kindern zwischen 6 bis 11 Jahren auf die bereits bewertete Indikation für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren nicht verändert hat.

Aufgrund der hier nochmals dargelegten besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die von einer besonders schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder von 6 bis 11 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet und bei Extrapolation des bereits festgestellten beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im identischen Patientenkollektiv ab dem 12. Lebensjahr, ist Vertex der Auffassung, dass es sich in der **Zusammenschau** um einen **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** handelt, dessen Ausmaß in Richtung eines beträchtlichen Zusatznutzens weist. Diese Argumentation wird gestützt durch:

- e) den demonstrierten direkten patientenrelevanten Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren im Indikationsgebiet (abgeleitet aus der RCT VX14-809-109),
- f) den vergleichbaren bzw. weiter ansteigenden Behandlungseffekten in den patientenrelevanten Endpunkten bei bis zu 48 Wochen fortgeführter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor,
- g) den erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen über die Lebenszeit der Patienten im Indikationsgebiet, insbesondere bei früherem Behandlungsbeginn

entsprechend dieser Indikationserweiterung für Lumacaftor/Ivacaftor (6 bis 11 Jahre) und

- h) den vom G-BA bei den Patienten ab dem 12. Lebensjahr im Indikationsgebiet bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor.

Diese Evidenzlage hat - auf dem Hintergrund des generell schweren Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren - die CHMP dazu bewogen, dieser erstmalig für Kinder von 6 bis 11 Jahren zur Verfügung stehenden kausalen, krankheitsmodifizierenden Therapie bestehend aus Lumacaftor und Ivacaftor einen signifikanten klinischen Nutzen zu bescheinigen. Dieser beruht sowohl auf einer verbesserten Wirksamkeit als auch einem wesentlichen Beitrag zur Patientenversorgung im Vergleich zu den sonstigen verfügbaren Therapien, die nur einen symptomatischen Nutzen erreichen können. (39)

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-139: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Hinweis auf nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zusätzlich zur eingeschlossenen RCT werden zwei nicht randomisierte, einarmige Studien kurz dargestellt. Dies begründet sich darin, dass beide Studien im Rahmen des Zulassungsprozesses eine Rolle spielten.

Primär von Bedeutung ist hierbei die nicht randomisierte Studie VX15-809-110. Diese ist eine Langzeit-Follow-Up Studie, in welcher die Patienten aus der RCT VX14-809-109 für bis zu 96 Wochen weiter mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt werden. Insofern beinhaltet eine separat für dieses Nutzendossier angestellte „Interimsanalyse 2“ Erkenntnisse, wie sich die Patienten aus der RCT im weiteren Verlauf hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte entwickeln. Da dieser Aspekt angesichts der Indikationserweiterung für Kinder von 6 bis 11 Jahren in Hinblick auf den Vergleich mit Ergebnissen zu Patienten ab dem 12. Lebensjahr wichtig erscheint, wurden Ergebnisse dieser „Interimsanalyse 2“ unterstützend zur Interpretation der Ergebnisse der RCT VX14-809-109 herangezogen. Die evidenzbasierte Beurteilung des Zusatznutzens in diesem Modul 4 erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse der RCT.

Die einarmige Studie VX13-809-011B untersuchte die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Patienten, die anschließend ebenfalls in Studie VX15-809-110 wechseln konnten. Die Ergebnisse der Follow-up-Phase exklusiv für diese Patienten sind in der Interimsanalyse 1 der Studie VX15-809-110 enthalten. Nur aus diesem Grund, d.h. um alle bisher vorhandenen Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX15-809-110 interpretieren zu können, ist die Studie VX13-809-011B erwähnt; die Ergebnisse dieser Studie selbst werden im Dossier nicht dargestellt und nicht interpretiert.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Der Lung Clearance Index als Prädiktor für pulmonale Exazerbationen

Der LCI hat inzwischen gezeigt, dass er eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patienten besitzt (49); der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5% (50). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (50). Außerdem ist von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kindern, dass die Messung des LCI nicht von der (subjektiven) Mitwirkung des Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es beim FEV₁ der Fall ist (47). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.

An einer Stichprobe von 61 CF-Patienten zwischen 5 und 19 Jahren konnten Vermeulen et al. zeigen, dass der LCI eine statistisch signifikante hohe (negative) Korrelation mit dem FEV₁ zeigte ($r = -0,641$, $p < 0,001$). Darüber hinaus bestand auch eine statistisch signifikante (negative) Korrelation mit der Atemwegsdomäne des Lebensqualitäts-Scores CFQ-R (CFQ-R_{Resp.}): $r = -0,431$, $p < 0,001$ (55). Diese Ergebnisse belegen, dass der LCI multidimensional Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz des LCI bei Patienten mit CF, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Bezüglich der Sensitivität ist der LCI der Computertomografie sogar vergleichbar (52) und empfindlicher als das FEV₁ und insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet (52). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV₁ messbar sind) vorhersagen (53-55) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (45, 52, 55). In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der o.g. Studie bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der FEV₁ z-Score, der FEF₂₅₋₇₅ z-Score oder der CFQ-R_{Resp.} (Studie wie weiter oben beschrieben (55)). Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation

verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF-Patienten mit normalem FEV₁ (55). Auch die Schwere der CF-Mutation hat Einfluss auf den LCI, sowohl was dessen Höhe als auch die Progressionsgeschwindigkeit angeht (57).

Der LCI ist damit ein wesentlicher Surrogatendpunkt für die Symptomatik/Morbidität und als solcher insbesondere in der hier relevanten Patientenpopulation kleinerer Kinder, die noch keine ausgeprägte Lungenfunktionseinschränkung, die über den FEV₁ abbildbar wäre, besitzen.

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

Zur vollständigen Beurteilung eines therapeutischen Effekts auf die mit einer CF assoziierte Mortalität sind langjährige prospektive Studien notwendig, die eine Korrelation zwischen den Effekten einer eingesetzten Therapie auf bestimmte Endpunkte oder Parameter und der Patientensterblichkeit herstellen (120). Bis heute liegen jedoch keine Studiendaten vor, welche diesen direkten Zusammenhang für irgendein Medikament beschreiben und belegen. Ursache ist, dass sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung derartige Studien nicht praktisch realisieren lassen. Dies kann z. B. an folgender Untersuchung abgelesen werden. Im Jahr 2008 wurden aus vier der weltgrößten Mukoviszidosezentren in London (Großbritannien), Minneapolis (Vereinigte Staaten), Toronto (Kanada) und Verona (Italien) alle Patienten identifiziert, die 40 Jahre oder älter waren (121) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 11).

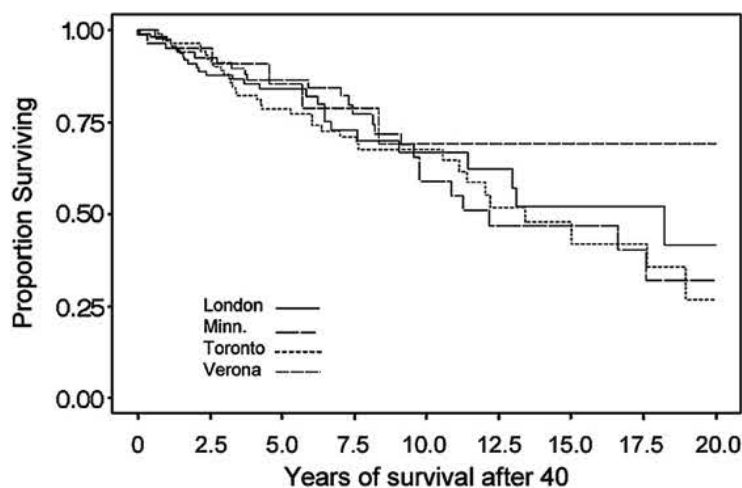


Abbildung 11: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre

Die 5-Jahresüberlebensrate lag knapp über 75% und streute deutlich zwischen den Zentren. Der Prozentsatz an hF508del-Patienten schwankte zwischen 47% (London), 45% (Minneapolis), 26% (Toronto) und 9% (Verona). In Studien ist oftmals der Einschluss genetisch vergleichbarer Patientenpopulationen nötig, und bei der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor obligatorisch, da dessen Wirksamkeit mutationsspezifisch ist. Um unter diesen Voraussetzungen und der sehr hohen Sterberate von 1,2–1,6% pro Jahr in dieser

Patientengruppe therapeutische Effekte von Medikationen auf eine Änderung des Überlebens nachzuweisen, wäre ein Einschluss all dieser Patienten und deren Beobachtung über mehrere Jahre erforderlich (122). Das ist praktisch aufgrund der geringen Patientenzahlen, auch bei weltweiter Betrachtung, nicht möglich.

In der Pneumologie hat sich die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) als **gesicherte Kenngröße** zur Beschreibung des Ausmaßes einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs derselben **mit höchster Evidenz** (Evidenzgrad A) etabliert (42). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (123). Ebenso wird FEV_1 in internationalen *Health Technology Assessment*-Berichten gemäß einer Untersuchung von Surrogatendpunkten durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Surrogatendpunkt zur Erhebung des Schweregrades pulmonaler Exazerbationen (d. h. der Morbidität) und der Lebensqualität bei Lungenerkrankungen herangezogen (124). Um vergleichbare Werte einzelner Patienten zu erhalten, wird FEV_1 im Allgemeinen mittels der für Alter, Körpergröße und Geschlecht prognostizierten Standardwerte transformiert und als prozentualer Anteil derselben interpretiert ($FEV_1\%$) (42).

Auch bei der Schätzung des Verlaufs der CF wurde $FEV_1\%$ als Surrogatparameter für die mit der Erkrankung verbundene Mortalität vorgeschlagen und bereits im Jahr 1992 im Rahmen eines Mortalitätsmodells als bedeutsamster Prädiktor für das Patientenüberleben identifiziert (125). Abbildung 12 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_1\%$.

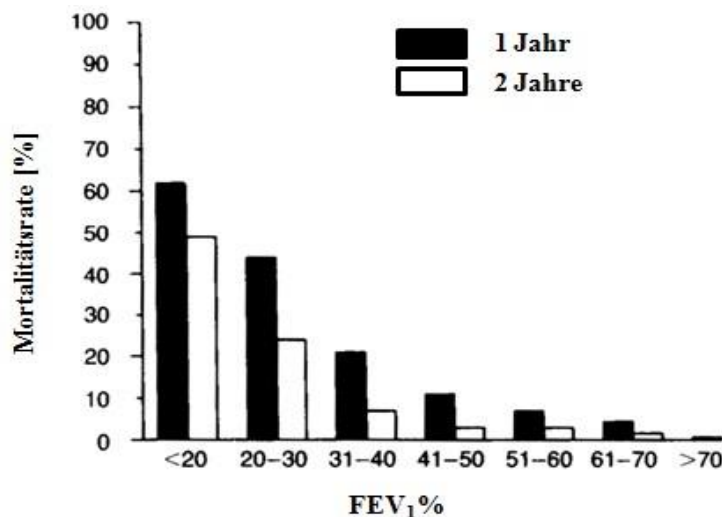


Abbildung 12: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von $FEV_1\%$

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV₁% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV₁% betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2], p<0,001). Bei einem FEV₁ < 30% des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (125). Eine weitere Untersuchung (126) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1% des FEV₁%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,8.

Neben Studien zur Modellierung der Überlebensraten bei CF wurden zu dieser Zeit auch schon interventionelle Studien mit der Veränderung des FEV₁% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV₁% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (127).

In Anlehnung an das Modell von Kerem et al. (1992) wurden in einer weiteren Untersuchung an 11.630 Patienten sieben prädiktive Faktoren für das 5-Jahres-Überleben von an CF leidenden Patienten identifiziert (darunter etwa das Alter, Geschlecht und der z-Wert des altersabhängigen Gewichts), das FEV₁% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (74). Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1% des FEV₁%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV₁%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,5. Weitere Untersuchungen (128, 129) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV₁% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV₁% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den aktuellen Richtlinien der EMA wieder. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV₁% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (42). Im Rahmen der Beratungsanfrage 2012-B-050 von Vertex im Jahr 2012 an den G-BA zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF hat sich zudem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für den Parameter FEV₁% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (63).

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-140: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
VX14-809-109	(98)	(94-97)	Ratjen 2017 (99)	(130)
VX15-809-110	Interimsanalyse 1 (103)	- ^a	Chilvers 2017 (105, 106)	Interimsanalyse 2 (104)
VX13-809-011	(101)	- ^a	Milla 2017 (102)	-

^a Es wurde ausschließlich nach RCT gesucht.

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-050). 2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor, vom 7. Februar 2013. 2013.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor, vom 19. Februar 2015. 2015.
6. O'Sullivan, BP, Baker, D, Leung, KG, et al. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(4):808-12 e1.
7. Farrell, PM, Kosorok, MR, Rock, MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.
8. Lai, HJ, Shoff, SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):161-6.
9. Marcus, MS, Sondel, SA, Farrell, PM, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(3):578-85.
10. Carlyle, BE, Borowitz, DS, Glick, PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):772-81.
11. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
12. Bodewes, FA, Verkade, HJ, Taminiau, JA, et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):169-77.
13. Daftary, A, Acton, J, Heubi, J, et al. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):71-6.
14. Durie, PR, Forstner, GG, Gaskin, KJ, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res*. 1986;20(3):209-13.
15. Sarles, J, Barthellemy, S, Ferec, C, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2):F118-22.

16. 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;365(18):1663-72.
17. Stick, SM, Brennan, S, Murray, C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*. 2009;155(5):623-8 e1.
18. Leeuwen, L, Fitzgerald, DA, Gaskin, KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):69-74.
19. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, et al. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):147-57.
20. Sly, PD, Brennan, S, Gangell, C, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146-52.
21. Powers, SW, Jones, JS, Ferguson, KS, et al. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(6):1442-50.
22. Yen, EH, Quinton, H, Borowitz, D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(3):530-5 e1.
23. Collins, MS, Abbott, MA, Wakefield, DB, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(7):648-55.
24. Zemel, BS, Jawad, AF, FitzSimmons, S, et al. 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.
25. Pillarisetti, N, Williamson, E, Linnane, B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):75-81.
26. Ratjen, F, Tullis, E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; p. 593-604. 2008.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
28. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
29. Konstan, MW, McKone, EF, Moss, RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107-18.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2015.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2017.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von

Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien):
Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.

33. Accurso, FJ, Sontag, MK, Wagener, JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S37-41.
34. Lai, HJ, Cheng, Y, Farrell, PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S57-63.
35. Martin, B, Schechter, MS, Jaffe, A, et al. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics.* 2012;129(2):e348-55.
36. Sims, EJ, McCormick, J, Mehta, G, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S42-6.
37. Siret, D, Bretaudeau, G, Branger, B, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(5):342-9.
38. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Nutzenbewertung Lumacaftor/Ivacaftor - Modul 4. 2015.
39. European Medicines Agency. CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004 - Invented name: Orkambi, 20. July 2017. 2017.
40. Cystic Fibrosis Trust. 2011. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK. Second edition.; Abrufbar unter: <http://www.cysticfibrosis.org.uk/media/448939/cd-standards-of-care-dec-2011.pdf> [Zugriff am: 24.04.2015].
41. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). ECFS Patient Registry: 2014 Annual Report. Karup, Denmark. 2016.
42. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
43. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Concept paper on the need for revision of the guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis (CHMP/EWP/9147/08). 21. July 2016. 2016.
44. Wong, SS, Wilczynski, NL, Haynes, RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
45. Aurora, P, Stanojevic, S, Wade, A, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):752-8.
46. Fowler, WS. Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol.* 1949;2(6):283-99.
47. Husemann, K, Kohlhäufel, M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe.* 2015;12(6):490-99.
48. Robinson, PD, Latzin, P, Verbanck, S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J.* 2013;41(3):507-22.
49. Aurora, P, Gustafsson, P, Bush, A, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax.* 2004;59(12):1068-73.

50. Fuchs, SI, Eder, J, Ellemunter, H, et al. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1180-5.
51. Horsley, AR, Gustafsson, PM, Macleod, KA, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 2008;63(2):135-40.
52. Owens, CM, Aurora, P, Stanojevic, S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax.* 2011;66(6):481-8.
53. Ellemunter, H, Fuchs, SI, Unsinn, KM, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med.* 2010;104(12):1834-42.
54. Ramsey, KA, Rosenow, T, Turkovic, L, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):60-7.
55. Vermeulen, F, Proesmans, M, Boon, M, et al. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2014;69(1):39-45.
56. Stanojevic, S, Davis, SD, Retsch-Bogart, G, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *AJRCCM Articles in Press.* 2016.
57. Kraemer, R, Baldwin, DN, Ammann, RA, et al. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2006;7:138.
58. Robinson, PD, Cooper, P, Van Asperen, P, et al. Using index of ventilation to assess response to treatment for acute pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(8):733-42.
59. Amin, R, Subbarao, P, Jabar, A, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax.* 2010;65(5):379-83.
60. Amin, R, Subbarao, P, Lou, W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2011;37(4):806-12.
61. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(4):250-6.
62. de Boer, K, Vandemheen, KL, Tullis, E, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2011;66(8):680-5.
63. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
64. Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
65. Wang, X, Dockery, DW, Wypij, D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(2):75-88.
66. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2001;56(10):746-50.
67. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8(1):50-9.
68. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
69. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205-16.

70. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
71. Zemanick, ET, Harris, JK, Wagner, BD, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One*. 2013;8(4):e62917.
72. Zemanick, ET, Wagner, BD, Harris, JK, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(6):569-77.
73. Hoogendoorn, M, Feenstra, TL, Hoogenveen, RT, et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:435-44.
74. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001;153(4):345-52.
75. Fuchs, HJ, Borowitz, DS, Christiansen, DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637-42.
76. McCoy, KS, Quittner, AL, Oermann, CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):921-8.
77. Driscoll, KA, Montag-Leifling, K, Acton, JD, et al. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):784-92.
78. Riekert, KA, Bartlett, SJ, Boyle, MP, et al. The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2007;132(1):231-7.
79. Sawicki, GS, Sellers, DE, Robinson, WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2009;8(2):91-6.
80. Targett, K, Bourke, S, Nash, E, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(2):87-94.
81. Quittner, AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 1998;4(6):326-31.
82. Goss, CH, Quittner, AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):378-86.
83. 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.
84. Hebestreit, H, Schmid, K, Kieser, S, et al. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:26.
85. Penafortes, JT, Guimaraes, FS, Moco, VJ, et al. Association among posture, lung function and functional capacity in cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(1):1-6.
86. Retsch-Bogart, GZ, Quittner, AL, Gibson, RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest*. 2009;135(5):1223-32.
87. Schmidt, A, Wenninger, K, Niemann, N, et al. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:97.
88. Schmidt, AM, Jacobsen, U, Bregnballe, V, et al. Exercise and quality of life in patients with cystic fibrosis: A 12-week intervention study. *Physiother Theory Pract*. 2011;27(8):548-56.
89. Quittner, AL, Modi, AC, Wainwright, C, et al. 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.

90. 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.

91. Quittner, AL, Buu, A, Messer, MA, et al. 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.

92. Atkinson, MJ, Sinha, A, Hass, SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12.

93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 2017 [cited 2017 July 12]. Available from: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

94. Clinicaltrials.gov. 2017. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With CF, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473> [Zugriff am: 20.11.2017].

95. ICTRP. 2016. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/> [Zugriff am: 20.11.2017].

96. EUCTR. 2015. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16 [Zugriff am: 20.11.2017].

97. PharmNet.Bund. 2015. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 20.11.2017].

98. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX14-809-109. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 18.01.2017. Version 1.0. 2017.

99. Ratjen, F, Hug, C, Marigowda, G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):557-67.

100. European Medicines Agency. CHMP assessment report on an extension of marketing authorisation including an extension of indication - Orkambi, 9. November 2017. 2017.

101. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX13-809-011. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 08.03.2016. Version 2.0. 2016.

102. Milla, CE, Ratjen, F, Marigowda, G, et al. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):912-20.

103. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX15-809-110. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment with Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 23.01.2017. Version 1.0. 2017.
104. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interimsanalyse 2 der Studie VX15-809-010 für ausschließlich Patienten, die zuvor in die Studie VX14-809-109 eingeschlossen waren. 2017.
105. Chilvers, M, Owen, CA, Marigowda, G, et al. Safety and Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) in Patients Aged $\geq$ 6 Years With CF Homozygous for F508del-CFTR - A Phase 3 Extension Study. NACFC2017.
106. Chilvers, M, Tian, S, Marigowda, G, et al. An Open-Label Extension Study of Lumacaftor/Ivacaftor Therapy in Patients Aged 6-11 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. ECFS2017.
107. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Ein-/Ausschlusskriterien für die bibliographische Literaturrecherche nach RCT für Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind. 2017.
108. De Boeck, C. Long-term clinical effects of CFTR Co-therapy with Lumacaftor/Ivacaftor. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:135-7.
109. Elborn, JS, Ramsey, B, Boyle, MP, et al. Lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Journal of cystic fibrosis.* 2015;14:S1.
110. Elborn, JS, Ramsey, B, Boyle, MP, et al. Lumacaftor/ivacaftor combination therapy in CF patients homozygous for F508del-CFTR with severe lung dysfunction. *Journal of cystic fibrosis.* 2015;14:S94.
111. Elborn, JS, Wainwright, C, Ramsey, B, et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508del-CFTR: the traffic study. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:304-5.
112. McColley, SA, Konstan, MW, Ramsey, B, et al. Association between changes in percent predicted FEV1 and incidence of pulmonary exacerbations, including those requiring hospitalization and/or IV antibiotics, in patients with CF treated with Lumacaftor in combination with Ivacaftor. October 8-10, Phoenix, Arizona. NACFC2015.
113. Ramsey, B, Boyle, MP, Elborn, JS, et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508del-CFTR: transport study. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:305.
114. Solem, CT, Vera-Llonch, M, Tai, M, et al. Pulmonary exacerbations, lung dysfunction, and EQ-5D measures in adolescents and adults with cystic fibrosis and homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Value in Health.* 2016;19(3):A116-A7.
115. Sullivan, JC, Accurso, FJ, Marigowda, G, et al. Improvement in inflammatory biomarkers in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation treated with lumacaftor and ivacaftor. *Journal of cystic fibrosis.* 2016;15:S6.
116. Sullivan, JC, Accurso, FJ, Marigowda, G, et al. Combination lumacaftor/ivacaftor therapy improves inflammatory biomarkers in patients with CF homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51:274-5.
117. Wainwright, CE, Elborn, JS, Ramsey, B, et al. Effect of Lumacaftor in combination with Ivacaftor in patients with CF who are homozygous for F508del-CFTR: Phase 3 TRAFFIC and TRANSPORT Studies. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(S38):156-7.
118. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Flussdiagramm für die bibliographischen Literaturrecherche nach RCT für Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind. 2017.

119. Wainwright, CE, Elborn, JS, Ramsey, BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015.
120. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res.* 1997;41(2):161-5.
121. Hodson, ME, Simmonds, NJ, Warwick, WJ, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):537-42.
122. Sens, B, Stern, M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen; 2013.
123. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criege, CP, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie.* 2007;61(5):e1-40.
124. Mangiapane, S, Garrido, MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.
125. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187-91.
126. Hayllar, KM, Williams, SG, Wise, AE, et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 1997;52(4):313-7.
127. Konstan, MW, Byard, PJ, Hoppel, CL, et al. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(13):848-54.
128. Buzzetti, R, Alicandro, G, Minicucci, L, et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(1):24-9.
129. 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.
130. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen der Studie VX14-809-109 zur Dossiererstellung. 2017.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	20.11.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	IVACAFTOR*	378
S2	RN(873054-44-5)	0
S3	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	104
S4	S1 OR S2 OR S3	398
S5	LUMACAFTOR*	155
S6	RN(936727-05-8)	0
S7	"VX-809" OR VX809 OR "VX 809"	82
S8	S5 OR S6 OR S7	184
S9	S4 AND S8	129
S10	ORKAMBI	29
S11	S9 OR S10	137
S12	DTYPE("randomized controlled trial")	446707
S13	randomised OR randomized	742645
S14	placebo	203949
S15	S12 OR S13 OR S14	807035
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4392606
S17	S15 NOT S16	770238
S18	S11 AND S17	16

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	20.11.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S19	EMB.EXACT.EXPLODE(„ivacaftor“)	1398
S20	ivacaftor*	1518
S21	RN(873054-44-5)	969
S22	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	604
S23	S19 OR S20 OR S21 OR S22	1589
S24	EMB.EXACT.EXPLODE("lumacaftor")	608
S25	lumacaftor*	755
S26	RN(936727-05-8)	430
S27	"VX-809" OR VX809 OR "VX 809"	460
S28	S24 OR S25 OR S26 OR S27	809
S29	S23 AND S28	633
S30	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor plus lumacaftor")	213
S31	orkambi	110
S32	S29 OR S30 OR S31	637
S33	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1250465
S34	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	186733
S35	placebo*	409747
S36	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	344656
S37	S33 OR S34 OR S35 OR S36	1498034
S38	S32 AND S37	130
S39	S18 OR S38	146
S40	S18 OR S38	136 ^a

^a Duplikate zwischen MEDLINE und EMBASE werden in diesem Schritt entfernt. Insgesamt resultieren 11 Treffer aus MEDLINE und 125 Treffer aus EMBASE.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	20.11.2017	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	orkambi:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	6
2	(lumacaftor or VX-809 or VX809 or "VX 809"):ti,ab,kw in Trials	68
3	(ivacaftor or VX-770 or "VX 770" or VX770 or KALYDECO):ti,ab,kw in Trials	201
4	#2 and #3	64
5	#1 or #4	65

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

In den Studienregistern wurden jeweils zwei getrennte Abfragen durchgeführt (Ausnahme: [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), da die Suche nach dem Handelsnamen extra abgefragt wurde. Duplikate wurden im Anschluss entfernt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die identifizierten Treffer.

Studienregister	Treffer insg.	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	34	0	34
EU Clinical Trials Register	22	5	17
WHO – ICTRP-Portal	37	3	34
PharmnetBund	9	0	9

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	20.11.2017
Suchstrategie	orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR "VX 809") AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [field : other terms]
Treffer	34

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	20.11.2017
Suchstrategie	(ivacaftor OR kalydeco OR VX770 OR "VX 770") AND (lumacaftor OR VX809 OR "VX 809")
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	20.11.2017
Suchstrategie	orkambi
Treffer	7

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.11.2017
Suchstrategie	orkambi
Treffer	8

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	20.11.2017
Suchstrategie	ivacaftor AND lumacaftor
Treffer	29

Studienregister	PharmnetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	22.11.2017
Suchstrategie	ivacaftor [active substance] AND lumacaftor [active substance]
Treffer	6

Studienregister	PharmnetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	22.11.2017
Suchstrategie	orkambi [textfelder]
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Registertreffer	Ausschlusskriterium
1.	Milla, CE, Ratjen, F, Marigowda, G, Liu, F, Waltz, D, Rosenfeld, M. Lumacaftor/Ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis and homozygous for F508del-CFTR. American journal of respiratory and critical care medicine. 2017;195:912-20.	A5
2.	Deeks, ED. Lumacaftor/Ivacaftor: A Review in Cystic Fibrosis. Drugs. 2016;76(12):1191-201.	A1
3.	Elborn, JS, Ramsey, B, Boyle, MP, et al. Lumacaftor/ivacaftor combination therapy in CF patients homozygous for F508del-CFTR with severe lung dysfunction. Journal of cystic fibrosis. 2015;14:S94.	A1
4.	Corrections: Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial (The Lancet Respiratory Medicine (2017) 5(7) (557–567)(S2213260017302151)(10.1016/S2213-2600(17)30215-1)). The lancet respiratory medicine. 2017;5(8):e28.	A8
5.	Milla, C, Ratjen, F, Marigowda, G, Liu, F, Waltz, D, Rosenfeld, M. Safety, tolerability, and pharmacodynamics of combination lumacaftor/ivacaftor therapy in patients aged 6-11 yrs with CF homozygous for the F508DEL-CFTR mutation. Pediatric pulmonology. 2016;Conference: 30th Annual North American Cystic Fibrosis Conference. United States. Conference Start: 20161027. Conference End: 20161029. 51:259.	A5

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Registertreffer	Ausschlusskriterium
1.	Clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Investigate the Food Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899105 [Zugriff am: 20.11.2017].	A4
2.	Clinicaltrials.gov. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897233 [Zugriff am: 20.11.2017].	A4
3.	Clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of VX-770 and VX-809 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216046 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
4.	Clinicaltrials.gov. ICM to Evaluate the Activation of p.Phe508del-CFTR by Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807415 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
5.	Clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction Study of VX-809 and VX-770 in Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966602 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
6.	Clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study to Examine the Drug-Drug Interaction of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Combination of Lumacaftor With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768663 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
7.	Clinicaltrials.gov. The Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858843 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
8.	Clinicaltrials.gov. Effect of Lumacaftor-ivacaftor on Glucose Handling and Tolerance in Cystic Fibrosis Phe508del; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653027 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
9.	Clinicaltrials.gov. Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Advanced Lung Disease; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390219 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
10.	Clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797132 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
11.	Clinicaltrials.gov. Study of VX-809 Alone and in Combination With VX-770 in Cystic Fibrosis (CF) Patients Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01225211 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
12.	Clinicaltrials.gov. Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter:	A5

	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544451 [Zugriff am: 20.11.2017].	
13.	Clinicaltrials.gov. Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888393 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
14.	Clinicaltrials.gov. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807923 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
15.	Clinicaltrials.gov. A Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects Aged 12 Years and Older Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807949 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
16.	Clinicaltrials.gov. Phase 1, QT/QTc Interval Study in Healthy Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910415 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
17.	Clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Use of Smart Adherence Technology to Measure Lumacaftor/Ivacaftor Adherence in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823470 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
18.	Clinicaltrials.gov. A Phase 3 Rollover Study of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931839 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
19.	Clinicaltrials.gov. A Rollover Safety Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125395 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
20.	Clinicaltrials.gov. Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With CF Who Have an A455E CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061331 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
21.	Clinicaltrials.gov. A Study of the Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Exercise Tolerance in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875366 [Zugriff am: 20.11.2017].	A7
22.	Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Safety, Efficacy, and Tolerability of TEZ/IVA in Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor) -Experienced Subjects With Cystic Fibrosis (CF); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150719 [Zugriff am: 20.11.2017].	A3
23.	Clinicaltrials.gov. Orkambi Exercise Study; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821130 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
24.	Clinicaltrials.gov. Study of Cavosonstat (N91115) in Patients With CF Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02589236 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
25.	Clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02709109 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
26.	Clinicaltrials.gov. Monitoring Response to Orkambi in Cystic Fibrosis Lung Disease by Inhaled Xenon MRI; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848560 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
27.	Clinicaltrials.gov. (Study: Vertex IIS) Does Ivacaftor Alter Wild Type CFTR-Open Probability In The Sweat Gland Secretory Coil?; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02310789 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5

28.	Clinicaltrials.gov. Study Assessing the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Food Effect, and Drug-Drug Interactions of PTI-801 in Healthy Volunteers, and Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-801 in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140527 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
29.	Clinicaltrials.gov. Study of N91115 in Patients With Cystic Fibrosis Homozygous F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275936 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
30.	Clinicaltrials.gov. Early Signs of Efficacy Study With Riociguat in Adult Homozygous Delta F508 Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170025 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
31.	Clinicaltrials.gov. Longitudinal Assessment of Exercise Capacity and Vascular Function in Patients With CF; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338595 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
32.	Clinicaltrials.gov. Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718495 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
33.	Clinicaltrials.gov. Surrogate Markers of Response to New Therapies in Cystic Fibrosis Patients; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965326 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
34.	EUCTR. 2011. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and L. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020413-90 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
35.	EUCTR. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older Wit. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003990-24 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
36.	EUCTR. 2013. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003989-40 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
37.	EUCTR. 2014. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygo. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000604-41 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
38.	EUCTR. 2014. Multi-center phase 2 study to assess the safety, tolerability and early signs of efficacy of tid orally administered BAY63-2521 in adult deltaF508 homozygous Cystic Fibrosis patients. Bay; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004595-35 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
39.	EUCTR. 2015. A Phase 3, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fib. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16 [Zugriff am: 20.11.2017].	A3
40.	EUCTR. 2016. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozy. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001644-11 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5

41.	EUCTR. 2016. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001585-29 [Zugriff am: 20.11.2017].	A3
42.	EUCTR. 2016. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Ho. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004841-13 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
43.	EUCTR. 2016. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of CTX-4430 Administered Orally Once-Daily for 48 Weeks. Ctx CF; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002677-38 [Zugriff am: 20.11.2017].	A3
44.	EUCTR. 2016. A Phase 2b, Dose-Ranging Study of the Effect of GS-5745 on FEV1 in Adult Subjects with Cystic Fibrosis. Gs US; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002192-23 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
45.	EUCTR. 2017. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis. Pti; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001214-24 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
46.	EUCTR. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozy. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001078-41 [Zugriff am: 20.11.2017].	A3
47.	EUCTR. 2017. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001309-34 [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
48.	EUCTR. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004996-33 [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
49.	EUCTR. 2017. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002181-42 [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
50.	EUCTR. 2017. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000540-18 [Zugriff am: 20.11.2017].	A7
51.	ICTRP. 2014. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1

52.	ICTRP. 2015. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx, Nct, E. D; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
53.	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open-Label Study to Examine the Effect of Ciprofloxacin, Itraconazole, and Rifampin on the Pharmacokinetics of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
54.	ICTRP. 2015. A Phase 1, Open Label Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Multiple Doses of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Moderate Hepatic Impairment and in Matched Healthy Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
55.	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Single-Dose, Open-Label Crossover Study to Investigate the Effect of Food on the Relative Bioavailability of 2 Fixed-Dose Combinations of Lumacaftor and Ivacaftor Tablet Formulations in Healthy Adult Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
56.	ICTRP. 2015. A Phase 1, Randomized, Placebo and Active Controlled, Double-Blind, Parallel, Electrocardiogram Study to Evaluate the Effect of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor on the QT/QTc Interval in Healthy Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
57.	ICTRP. 2016. Validation of MRI as a Sensitive Tool to Longitudinally Monitor CF Lung Disease Progression and Response to CFTR Modulator Therapy in Young Children With CF. R01HI A, Orkambi CC, Xe MRI; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
58.	ICTRP. 2016. A Study of the Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Glucose Tolerance in Persons With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the Phe508del Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutation. P; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A7
59.	ICTRP. 2016. Intestinal Current Measurements (ICM) to Evaluate the Activation of Mutant CFTR in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 12 Years and Older, Homozygous for the p.Phe508del-CFTR Mutation, Treated With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor. A. D; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
60.	ICTRP. 2016. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
61.	ICTRP. 2016. A Study of the Effect of Combination Lumacaftor and Ivacaftor on Markers of Hyperglycemia in Persons With Cystic Fibrosis. P; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
62.	ICTRP. 2016. A Phase 3b, Open-Label Study to Evaluate Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects 12 Years and Older With Cystic Fibrosis and Advanced Lung Disease, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
63.	ICTRP. 2017. A Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Incomplete Block, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-371 in Subjects Aged 12 Years or Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation, and Being Treated With Orkambi. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
64.	ICTRP. 2017. Effects of Orkambi on Exertional Dyspnea, Exercise Performance, and Ventilatory Responses in Adults With Cystic Fibrosis. H; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5

65.	ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an A455E-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
66.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallelgroup, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
67.	ICTRP. 2017. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A7
68.	ICTRP. 2017. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
69.	ICTRP. 2017. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation. Glpg CL; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
70.	ICTRP. 2017. A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
71.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
72.	ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of N91115 to Evaluate Efficacy and Safety in Patients With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation Treated With Lumacaftor/Ivacaftor. N CF; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
73.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutationh. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
74.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR MutationL. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
75.	ICTRP. 2017. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
76.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR MutationK. Vx; Abrufbar unter:	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	
77.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Open-label Treatment, Randomized, Multicenter, 2-arm, Parallel-group, Pilot Study of Adherence to Lumacaftor/Ivacaftor in CF Subjects Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A7
78.	ICTRP. 2017. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design Study of the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy on Exercise Tolerance in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
79.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-term Treatment With Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Subjects Aged 2 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
80.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
81.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
82.	ICTRP. 2017. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
83.	PharmNet.Bund. Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 20.11.2017].	A7
84.	PharmNet.Bund. A Phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate GLPG2737 in Orkambi-treated subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation; [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
85.	PharmNet.Bund. A Phase I/II Multi-center, Randomized, Placebo-Controlled, Study Designed to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of PTI-428 in Subjects with Cystic Fibrosis; [Zugriff am: 20.11.2017].	A2
86.	PharmNet.Bund. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 20.11.2017].	A5
87.	PharmNet.Bund. A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 20.11.2017].	A3
88.	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 20.11.2017].	A1

89.	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am: 20.11.2017].	A1
90.	PharmNet.Bund. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor Monotherapy, and Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 20.11.2017].	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien in die Ergebnisdarstellung dieses Dossiers einbezogen wurden.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant, da keine weiteren Untersuchungen dargestellt wurden.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-809-109

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit der Kombination Lumacaftor/Ivacaftor bei CF-Patienten im Alter von 6 – 11 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen. Sekundäre Ziele: • Untersuchung der Sicherheit von LUM/IVA • Untersuchung der Pharmakokinetik von Lumacaftor und Ivacaftor und deren Metaboliten (M28-LUM, M1-IVA und M6-IVA)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Zweiarmige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit einem 1:1 Zuteilungsverhältnis
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment (Version 2.0 vom 01.09.2015): • Hinzufügen von spirometrischen Untersuchungen an Tag 1, Tag 15 und Woche 24. • Klarstellung, dass Patienten, deren Zeit zwischen letzter Dosierung und Aufnahme in die Follow-Up Studie mehr als 28 Tage beträgt, an einem Follow-Up Visit zur Safety-Erhebung teilnehmen sollen. • Klarstellung, dass die ophthalmologische Untersuchung von einem Augenarzt durchgeführt werden kann und dass für Patienten mit beidseitiger Linsenentfernung keine ophthalmologische Untersuchung angezeigt ist. • Definition eines Zeitintervalls, während dessen die spirometrische Untersuchung nach Dosierung durchgeführt werden soll. • Hinzufügen der Notwendigkeit für eine zusätzliche pharmakokinetische Probenentnahme zu Woche 4. • Ergänzende Anleitung für die Verabreichung der letzten Dosis zu Woche 24 bzgl. der spirometrischen Untersuchung nach Dosierung. • Korrigierte Inkonsistenzen bzgl. der Position (sitzend oder liegend) zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebung der Vitalzeichen und EKG-Werte. • Erweitern der Liste für Gründe, um die Screening-Phase zu verlängern. • Änderung der Formulierung von Einschlusskriterium 14. • Änderung der Formulierung von Ausschlusskriterium 9. • Klarstellung, dass mit starken Inhibitoren die Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP) 3A gemeint sind. • Klarstellung, dass das Studienteam bei Vertex keinerlei Zugang zu den Daten bzgl. Schweißchlorid und Bildmaterial (erhoben nach Dosierung) hat. • Erläuterungen bzgl. des zu erhebenden computertomografischen Scoring-Systems. • Ergänzung für die Definition von pre-bronchodilatatorischem Test bzgl. des <i>multiple-breath washout</i> und Anleitung für den Fall, dass ein Patient vergisst, den Bronchodilatator einzubehalten. • Anpassen der zeitlichen Vorgaben der Messung des dreifachen <i>multiple-breath washout</i> an altersgerechte Angaben. • Klärung, dass sich die zu verwendende CFQ-R Version anhand dem Alter bei Tag 1 orientiert. • Ergänzen von Anweisungen, wie im Falle von Katarakt oder Linsentrübung nach Dosierung vorgegangen werden soll. • Klärung, dass Information bzgl. Kontrazeption oder Schwangerschaft in der pädiatrischen Population von begrenzter Anwendbarkeit ist. • Entfernen von Verweisen auf Lumacaftor-Monotherapie und genauere Angaben zu hormonellen Kontrazeptiva. • Ergänzende Angaben zum sog. <i>Imaging Substudy Set</i>. • Vereinfachung der Beschreibungen bzgl. EKG und Vitalzeichen. • Änderung des Wordings bzgl. der spirometrischen Untersuchungen vor Dosierung und der Besuche nach Dosierung. • Änderung des Texts bzgl. Datenschutz für Studienteilnehmer außerhalb der USA.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung des/der Erziehungsberechtigten und Zustimmungserklärung des Patienten (falls anwendbar). 2. Bereitschaft und Fähigkeit die Studienbesuche, den Behandlungsplan, die Studienvorgaben, Labortests, Kontrazeptiva gemäß den Vorgaben einzuhalten. 3. Alter (männlich und weiblich) zwischen 6 und (inkl.) 11 Jahren am Tag der unterzeichneten Einverständniserklärung. 4. Körpergewicht (ohne Schuhe) ≥ 15 kg zum Screening-Zeitpunkt. 5. Bestätigte CF-Diagnose zum Screening-Zeitpunkt nach folgender Definition: • zwei CF-verursachende Mutationen (wie in der Patientenakte dokumentiert) UND • chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale/ernährungsbezogene Abnormitäten. 6. Homozygot für die F508del-CFTR-Mutation zum Screening-Zeitpunkt. 7. $FEV_1\% \geq 70\%$ am standardisierten (Alter, Geschlecht und Körpergröße) Normalwert zum Screening-Zeitpunkt. 8. $LCI_{2.5} \geq 7,5$ zum Screening-Zeitpunkt. 9. Stabile CF-Erkrankung nach Einschätzung durch den Prüfarzt. 10. Bereitschaft über die gesamte Dauer der 24 Wochen Studienzeit CF-Medikamente einzunehmen, ggf. auch während der Safety-Follow-Up-Phase. 11. Fähigkeit, Tabletten einzunehmen. 12. Negativer Schwangerschaftstest für weibliche Patienten im gebärfähigen Alter zum Screening-Zeitpunkt und vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 13. Einhalten der Anforderungen bezüglich Kontrazeptiva für sexuell aktive Patienten im gebärfähigen Alter. 14. Fähigkeit (nach Einschätzung des Prüfarztes und des Erziehungsberechtigten) die Protokollanforderungen und -vorgaben zu verstehen und einzuhalten sowie die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie zu beenden. Ausschlusskriterien: 1. Vorausgegangene Erkrankung, welche im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt, z.B: • Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte. • Torsades de Pointes-Risikofaktoren in der Vorgeschichte (z.B. Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie [ventrikuläre und Vorhofflimmern] in der Vorgeschichte, Übergewicht, akute neurologische Ereignisse [Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Apoplexie, Hirntrauma] und autonome Neuropathie). 2. Jedwede klinisch signifikante Laborwertänderung zum Screening-Zeitpunkt, die die Studiendurchführung beeinflussen würde oder ein unnötiges Risiko für den Patienten darstellt (nach Einschätzung des Prüfarztes). 3. Vorliegen folgender Laborabweichungen zum Screening-Zeitpunkt: • Hämoglobin < 10 g/dL • Abnormale Leberfunktion definiert als mind. zwei der folgenden Werte: $\geq 3 \times$ die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), $\geq 3 \times$ ULN der Alanin-Aminotransferase (ALT), $\geq 3 \times$ ULN der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), $\geq 3 \times$ ULN der alkalischen Phosphatase • ALT oder AST > 5 $\times$ ULN • Gesamt-Bilirubin > 2 $\times$ ULN • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 45 mL/min/1,73m² (mittels der Counahan-Barratt-Formel). 4. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbation oder Änderungen der Therapie (inkl.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Antibiotika) von Lungenerkrankungen während der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 5. QTc > 450 msec mittels eines 12-Kanal-EKG zum Screening-Zeitpunkt. Falls QTc > 450 msec, werden während der Screening-Phase weitere zwei Messungen durchgeführt und der Mittelwert der drei Messungen verwendet. 6. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation. 7. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit Lumacaftor und/oder Ivacaftor) während der letzten 30 Tage vor Screening-Zeitpunkt: • Eine Auswaschphase von fünf terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Arzneimittelstudie oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, muss vor dem Screening vergangen sein. • Der Zeitraum kann länger sein, wenn es lokale Vorschriften erfordern. Anhaltende Teilnahme an einer nichtinterventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig. 8. Die Einnahme von studienspezifisch nicht zulässigen Medikationen oder Nahrung. 9. Katarakt oder Linsentrübung in der Vorgeschichte oder Nachweis eines klinisch relevanten Katarakts oder Linsentrübung in der ophthalmologischen Untersuchung durch den Augenarzt beim Screening. Die augenärztliche Untersuchung muss nicht wiederholt werden, wenn die Dokumentation der Untersuchung den Kriterien des Protokolls entspricht und innerhalb von drei Monaten vor dem Screening-Zeitpunkt durchgeführt wurde. 10. Schwangere und Stillende. 11. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist Prüfarzt oder Zweitprüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie (54 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	LUM/IVA-Studienarm: Lumacaftor/Ivacaftor 200mg/250mg q12h: jeweils morgens und abends zwei oral verabreichte Filmtabletten (<i>fixed-dose</i>) zu je 100mg/125mg. Placebo-Studienarm: Placebo q12h: Placebo-Tabletten äußerlich identisch zu den Lumacaftor/Ivacaftor Tabletten; oral verabreicht. Alle Patienten erhalten die gleiche Anzahl an äußerlich identischen Tabletten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Absolute Änderung des Lung Clearance Index _{2.5} (LCI _{2.5}) nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn. Erhebungszeitpunkte: Tag 1, Tag 15, Woche 4, Woche 16, Woche 24. Sekundäre Zielkriterien: • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration zwischen Studienbeginn und Tag 15 und Woche 4 (Mittelwert). • Absolute Änderung des BMI zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung des CFQ-R (Atemwegsdomäne) zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Jeweils absolute Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24 von: LCI_{5.0}, Schweißchloridkonzentration, FEV₁% vom Normalwert, BMI/Alter z-Score, Körpergewicht, Körpergewicht/Alter z-Score, Körpergröße, Körpergröße/Alter z-Score, TSQM-Fragebogen. • Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation bis Woche 24 (inkl. Inzidenz, Anzahl Exazerbationen).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Folgender Endpunkt wurde nachträglich im statistischen Analyseplan ergänzt: Änderung der fäkalen Elastase zwischen Studienbeginn und Woche 24. Ein Tippfehler im statistische Analyseplan bzgl. der stratifizierenden Variable FEV ₁ % vom Normalwert: die fehlerhafte Angabe <70% vs. ≥ 70% wurde korrigiert in < 90% vs. 90%. Für die Ergebnisse durch die Untersuchung mittels Spaltlampenlinse im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchung wurde die Darstellung anhand von Listings anstatt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		tabellarischer Zusammenfassung als ausreichend erachtet.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl von 200 Patienten entstammt Überlegungen zur Machbarkeit und Durchführbarkeit der Studie. Mit 100 Patienten pro Studienarm und einer Drop-Out Rate von 10% hat die Studie eine Power von ca. 90%, um einen Effekt für die LCI _{2,5} -Änderung von 0,68 mit einer Standardabweichung von 1,4 bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu aufzudecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt. Die Studie konnte aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungscodes wurden computergesteuert (<i>interactive web response system</i> , IWRS) über einen externen Anbieter generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis 1:1; Stratifizierungsvariablen: Körpergewicht (< 25kg vs. ≥ 25kg) und FEV ₁ % vom Normalwert (< 90% vs. ≥ 90%) jeweils zum Screening-Zeitpunkt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels IWRS (<i>interactive web response system</i>); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IWRS wurde verwendet, um die Randomisierungsliste zu erstellen und die Patienten einer Behandlungsgruppe zuzuweisen. Der Randomisierungscode wurde von einem externen Anbieter erstellt und verblindet von einem Biostatistiker von Vertex freigegeben. Während der gesamten Studienlaufzeit hatte keiner des beteiligten Studienteams Zugang zu der unverblindeten Randomisierungsliste.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Patienten, Prüfarzte, Monitore, Versuchsleiter und das Studienpersonal hatte während der gesamten Studienlaufzeit keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation. Lediglich aufgrund von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsbedenken, Notfällen etc. konnte die Verblindung aufgehoben werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation (LUM/IVA sowie Placebo) wurde in äußerlich identischen, nicht zu unterscheidenden Tabletten verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Absolute Änderung LCI_{2.5}: gemischtes Modell für wiederholte Messwerte (<i>mixed-effects model for repeated measures</i>, MMRM) mit folgenden festen Effekten: Behandlung, Visit, Behandlung× Visit. Patient als zufälliger Effekt, adjustiert für Körpergewicht, FEV₁% vom Normalwert und LCI_{2.5} zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte: • Absolute Änderungen zwischen Studienbeginn und Woche 24: jeweils analog zur MMRM-Analyse des primären Endpunkts mit den jeweiligen Baseline-Werten der zu analysierenden Variablen. • Responderanalysen für CFQ-R (Atemwegsdomäne): Ansprechen war definiert als Anstieg um ≥ 4 Punkte bis Woche 24. Adjustierter Mantel Haenszel Schätzer (Odds Ratio) nach Körpergewicht und FEV₁% vom Normalwert zu Studienbeginn. • Pulmonale Exazerbationen (PE): Anzahl an PE: Eventrate pro Jahr (48 Wochen) und <i>Rate Ratio</i> mittels negativem Binomialmodell mit den Kovariablen: Körpergewicht und FEV₁% vom Normalwert zu Studienbeginn; logarithmierte Studiendauer pro Patient als Offset. Zeit bis zur ersten PE: Kaplan-Meier Methode. Inzidenz von PE: Mantel-Haenszel Schätzer des Odds Ratios.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren Subgruppenanalysen für die folgenden Faktoren geplant: • FEV₁% vom Normalwert zu Studienbeginn ($< 90\%$ vs. $\geq 90\%$) • Körpergewicht zu Studienbeginn ($< 25\text{kg}$ vs. $\geq 25\text{kg}$) • Geschlecht • Region (Nordamerika, Europa, Australien)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
		• Vorangegangene inhalative Antibiotikatherapie (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativer Kochsalzlösung (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ja vs. nein) • Pseudomonas Aeruginosa Status zu Studienbeginn (positiv vs. negativ) • Vorangegangene Therapie mit Dornase alfa (ja vs. nein). Für den primären Endpunkt werden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen verschiedene Imputationsmethoden angewendet, um den Einfluss von fehlenden Werten auf den Effektschätzer zu untersuchen.																		
Resultate																				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																			
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flow-Chart im Anschluss an diese Studienbeschreibung. <table> <tr> <th></th><th>LUM/IVA</th><th>Placebo</th></tr> <tr> <td>a)</td><td>n = 104</td><td>n = 102</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>n = 103</td><td>n = 101</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>n = 103</td><td>n = 101</td></tr> </table>		LUM/IVA	Placebo	a)	n = 104	n = 102	b)	n = 103	n = 101	c)	n = 103	n = 101						
	LUM/IVA	Placebo																		
a)	n = 104	n = 102																		
b)	n = 103	n = 101																		
c)	n = 103	n = 101																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <tr> <th>Grund</th><th>LUM/IVA</th><th>Placebo</th></tr> <tr> <td>keine Studienmedikation erhalten</td><td>n=1</td><td>n=1</td></tr> <tr> <td>UE</td><td>n=2</td><td>n=0</td></tr> <tr> <td>Widerruf der Einwilligung</td><td>n=1</td><td>n=2</td></tr> <tr> <td>Lost to Follow-Up</td><td>n=1</td><td>n=0</td></tr> <tr> <td>Sonstige</td><td>n=1</td><td>n=1</td></tr> </table>	Grund	LUM/IVA	Placebo	keine Studienmedikation erhalten	n=1	n=1	UE	n=2	n=0	Widerruf der Einwilligung	n=1	n=2	Lost to Follow-Up	n=1	n=0	Sonstige	n=1	n=1
Grund	LUM/IVA	Placebo																		
keine Studienmedikation erhalten	n=1	n=1																		
UE	n=2	n=0																		
Widerruf der Einwilligung	n=1	n=2																		
Lost to Follow-Up	n=1	n=0																		
Sonstige	n=1	n=1																		
14	Aufnahme / Rekrutierung																			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 23.07.2015 (erste unterzeichnete Einverständniserklärung eines geeigneten Patienten). Studienende: 20.09.2016 (letzter Studienbesuch des letzten Patienten)																		
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig nach 24 Wochen beendet.																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

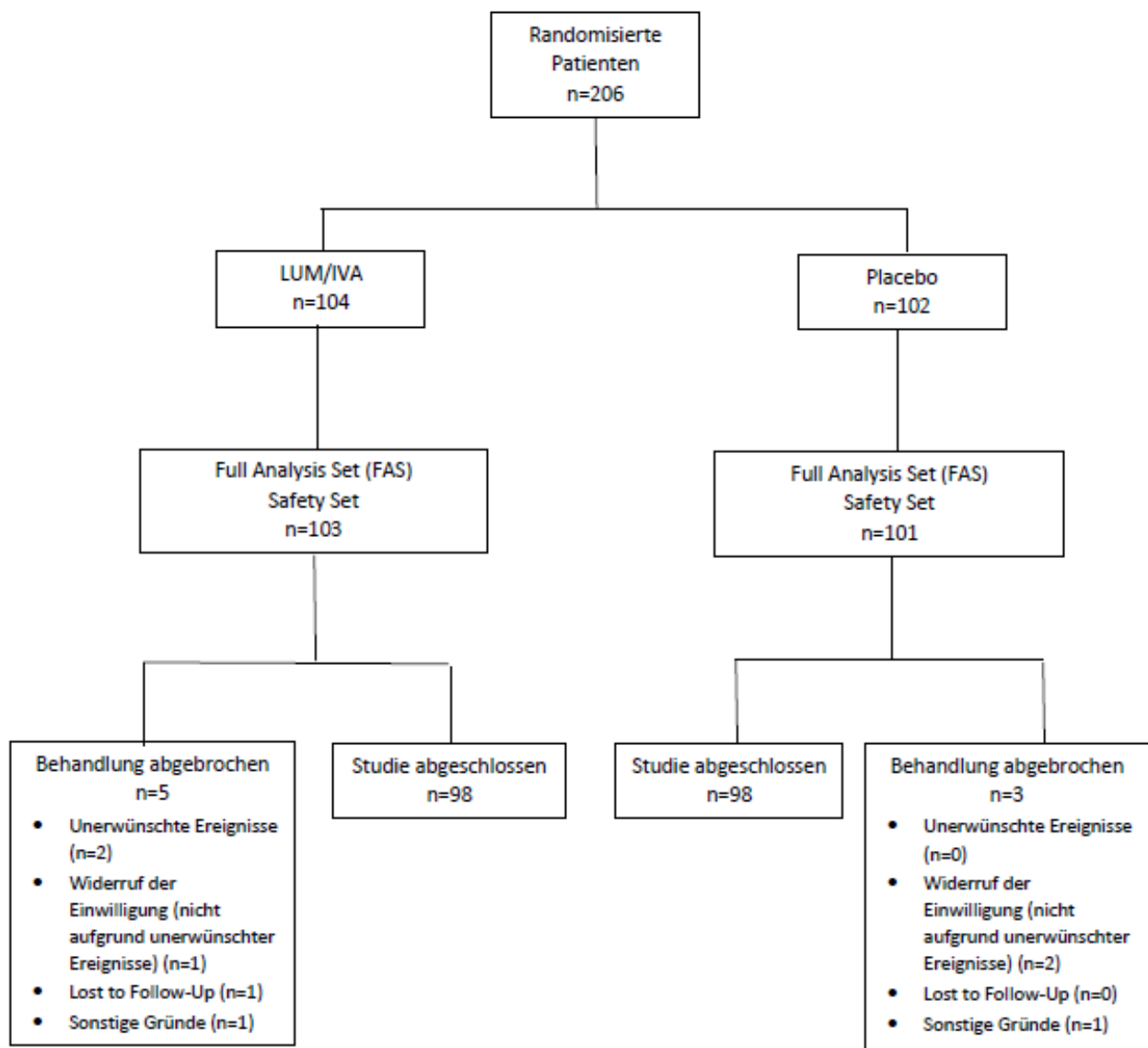


Abbildung 13 (Anhang): Flow-Chart der Studie VX14-809-109

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX13-809-011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Part A: Untersuchung der Pharmakokinetik von LUM/IVA. Part B: Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit von LUM/IVA über 24 Wochen. Sekundäre Ziele: Part A: • Untersuchung der Pharmakokinetik von LUM und IVA und deren Metaboliten (M28-LUM, M1-IVA und M6-IVA). • Untersuchung der Sicherheit/Verträglichkeit von LUM/IVA. Part B: • Untersuchung der Pharmakodynamik von LUM/IVA über 24 Wochen. • Untersuchung des <i>off-drug</i> Ansprechens nach der <i>washout</i> Phase (Woche 24 bis Woche 26). • Untersuchung der Pharmakokinetik von LUM und IVA und deren Metaboliten (M28-LUM, M1-IVA und M6-IVA).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Zweitphasige (Part A und Part B), einarmige Phase-3-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (Version 2.0 vom 19.09.2013): • Hinzufügen von Part B Amendment 2 (Version 3.0 vom 30.09.2014): • Hinzufügen von Messungen des Schweißchlorids und Erhebungen zur Untersuchung der Leberfunktion, um eine engmaschige Überwachung der Sicherheit bzgl. der Leberfunktion zu gewährleisten. Amendment 3 (Version 4.0 vom 12.03.2015): • Hinzufügen der pharmakokinetischen Untersuchung der Metaboliten M28-LUM und M6-IVA zu den sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Endpunkten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien (Part A und Part B): 1. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung des/der Erziehungsberechtigten und Zustimmungserklärung des Patienten (falls anwendbar). 2. Alter (männlich und weiblich) zwischen 6 und (inkl.) 11 Jahren am Tag der unterzeichneten Einverständniserklärung (Part A und Part B). 3. Körpergewicht (ohne Schuhe) ≥ 15 kg zum Screening-Zeitpunkt. 4. Bestätigte CF-Diagnose zum Screening-Zeitpunkt nach folgender Definition: • zwei CF-verursachende Mutationen (wie in der Patientenakte dokumentiert) UND • chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale/ernährungsbezogene Abnormitäten. 5. Homozygot für die F508del-CFTR-Mutation zum Screening-Zeitpunkt (für Patienten, die an Part B teilnehmen wollen, ist der Test von Part A ausreichend). 6. $FEV_1\% \geq 70\%$ und $\leq 105\%$ (Part A) bzw. $\geq 40\%$ (Part B) am standardisierten (Alter, Geschlecht und Körpergröße) Normalwert zum Screening-Zeitpunkt. 7. Stabile CF-Erkrankung nach Einschätzung durch den Prüfarzt. 8. Bereitschaft über die gesamte Dauer der Studienzeit (14 Tage für Part A; 24 Wochen für Part B) CF-Medikamente einzunehmen, ggf. auch während der Safety-Follow-Up-Phase. 9. Fähigkeit, Tabletten einzunehmen. 10. Negativer Schwangerschaftstest für weibliche Patienten im gebärfähigen Alter zum Screening-Zeitpunkt und vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 11. Einhalten der Anforderungen bezüglich Kontrazeptiva für sexuell aktive Patienten im gebärfähigen Alter. 12. Fähigkeit (nach Einschätzung des Prüfarztes und des Erziehungsberechtigten) die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Protokollanforderungen und -vorgaben zu verstehen und einzuhalten sowie die Studie zu beenden. Ausschlusskriterien (Part A und Part B): 1. Vorausgegangene Erkrankung, welche im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt, z.B.: • Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte. • Torsades de Pointes-Risikofaktoren in der Vorgeschichte (z.B. Long-QT-Syndrom in der Familie, Hypokaliämie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrhythmie [ventrikuläre und Vorhofflimmern] in der Vorgeschichte, Übergewicht, akute neurologische Ereignisse [Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Apoplexie, Hirntrauma] und autonome Neuropathie). 2. Jedwede klinisch signifikante Laborwertänderung zum Screening-Zeitpunkt, die die Studiendurchführung beeinflussen würde oder ein unnötiges Risiko für den Patienten darstellt (nach Einschätzung des Prüfarztes). 3. Vorliegen folgender Laborabweichungen zum Screening-Zeitpunkt: • Hämoglobin < 10 g/dL • Abnormale Leberfunktion definiert als mind. drei der folgenden Werte: $\geq 3 \times$ die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) der Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST), $\geq 3 \times$ ULN der Alanin-Aminotransferase (ALT), $\geq 3 \times$ ULN der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), $\geq 3 \times$ ULN der alkalischen Phosphatase, $\geq 2 \times$ ULN des Gesamt-Bilirubins (letzteres nur Part A) • ALT oder AST $> 5 \times$ ULN oder Bilirubin $> 2 \times$ ULN (letzteres nur Part B) • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomeruläre Filtrationsrate ≤ 45 mL/min/1,73m² (mittels der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Counahan-Barratt-Formel). 4. Akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege, pulmonale Exazerbation oder Änderungen der Therapie (inkl. Antibiotika) von Lungenerkrankungen während der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation. 5. Kolonisation durch Organismen zu Screening-Zeitpunkt, die mit einem raschen Abfall der Lungenfunktion assoziiert sind (z.B. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, Mycobacterium abscessus). Für Part A gelten folgende Kriterien, nach denen keine Kolonisation vorliegt: es liegen zwei negative Tests auf diese Organismen vor innerhalb der letzten 12 Monate, die mind. 3 Monate auseinander liegen; eine der beiden Tests liegt innerhalb der vergangenen sechs Monate, wobei kein positiver Test gefolgt war. 6. QTc > 450 msec mittels eines 12-Kanal-EKG zum Screening-Zeitpunkt. Falls QTc > 450 msec, werden während der Screening-Phase weitere zwei Messungen durchgeführt und der Mittelwert der drei Messungen verwendet. 7. Vorausgegangene Organtransplantation oder hämatologische Transplantation. 8. Positiver Drogentest oder Alkoholmissbrauch. 9. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit Lumacaftor und/oder Ivacaftor) während der letzten 30 Tage vor Screening-Zeitpunkt: • Eine Auswaschphase von fünf terminalen Halbwertszeiten der vorhergehenden Arzneimittelstudie oder 30 Tage, je nachdem welcher Zeitraum länger ist, muss vor dem Screening vergangen sein. • Der Zeitraum kann länger sein, wenn es lokale Vorschriften erfordern. Anhaltende Teilnahme an einer nichtinterventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig. 10. Die Einnahme von studienspezifisch nicht zulässigen Medikationen oder Nahrung. 11. Schwangere und Stillende; Mädchen im gebärfähigen Alter müssen einen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		negativen Schwangerschaftstest zum Screening-Zeitpunkt haben. 12. Mädchen im gebärfähigen Alter, die die Anforderungen bezüglich Kontrazeptiv ablehnen. 13. Katarakt oder Linsentrübung in der Vorgeschichte oder Nachweis eines klinisch relevanten Katarakts oder Linsentrübung in der ophthalmologischen Untersuchung durch den Augenarzt beim Screening. Die augenärztliche Untersuchung muss nicht wiederholt werden, wenn die Dokumentation der Untersuchung den Kriterien des Protokolls entspricht und innerhalb von drei Monaten vor dem Screening-Zeitpunkt durchgeführt wurde. Bei allen Patienten wurde eine augenärztliche Untersuchung zum Screening-Zeitpunkt durchgeführt. Für Patienten von Part B zusätzlich zu Woche 24 oder zu Woche 26. 14. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist Prüfarzt oder Zweitprüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in Nordamerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Part A: Lumacaftor/Ivacaftor 200mg/250mg q12h: jeweils morgens und abends zwei oral verabreichte Filmtabletten (1×200mg LUM/125mg IVA + 1×125mg IVA). Part B: Lumacaftor/Ivacaftor 200mg/250mg q12h: jeweils morgens und abends zwei oral verabreichte Filmtabletten zu je 100mg LUM/125mg IVA.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien: Part A: Pharmakokinetische Parameter (u.a. C_{max}, AUC). Part B: Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalparameter, Pulsoxymetrie, augenärztliche Parameter, Spirometrie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielkriterien: Part A: • Pharmakokinetik von M28-LUM, M1-IVA, M6-IVA • Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalparameter, Pulsoxymetrie, Spirometrie Part B: • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration zwischen Studienbeginn und Tag 15 sowie Woche 24. • Absolute Änderung des BMI und BMI/Alter z-Score zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Pharmakokinetik von LUM, IVA, M28-LUM, M1-IVA, M6-IVA • Absolute Änderung des Körpergewicht und Körpergewicht/Alter z-Score zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung des Körpergröße und Körpergröße/Alter z-Score zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung des CFQ-R (Atemwegsdomäne) zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung des TSQM zwischen Studienbeginn und Woche 24. • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration zwischen Woche 24 und Woche 26.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Für alle pharmakokinetischen Endpunkte wurde bzgl. der Modellierung als adjustierende Variable FEV ₁ % vom Normalwert hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Part A: Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Die festgelegte Fallzahl beruht auf Erfahrungswerte zur Beurteilung der Pharmakokinetik. Part B: Es war geplant, 56 Patienten in die Studie einzuschließen. Mit dieser Fallzahl und einer Drop-Out Rate von 10% beträgt die Wahrscheinlichkeit 92,3% mind. einen Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignissen zu entdecken bei einer wahren Inzidenzrate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von 5%. Bei einer wahren Inzidenzrate von 10% liegt die Wahrscheinlichkeit bei 99,5%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Part A: Es wurden keine Zwischenanalysen geplant und durchgeführt. Part B: Es war jederzeit die Möglichkeit zu Zwischenanalysen gegeben, wenn die Datenlage oder die Entscheidung des internen Teams bei Vertex Anlass dazu gab. Die Studie konnte aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Part A bestand aus zwei Kohorten, die unterschiedliche Altersklassen eingeschlossen hatten (6-8 Jahre bzw. 9-11 Jahre).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Unerwünschte Ereignisse: Häufigkeiten und Raten der der Patienten mit den jeweiligen Ereignissen. • Laborwerte und Vitalparameter: summarische Zusammenfassung der rohen Werte pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn; Häufigkeiten und Raten für verschiedene Kategorien der jeweiligen Normalbereiche. • Sauerstoffsättigung: summarische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusammenfassung der rohen Werte pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn. • Spirometrie: Zusammenfassung der rohen Werte für FEV₁, FVC, FEF_{25%-70%}, FEV₁/FVC, FET, PEF, FEV₁% vom Normalwert, FVC% vom Normalwert, FEF_{25%-75%} pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn. MMRM-Analyse (nur Part B) für wiederholte Messwerte mit Studienzeitpunkt als festen Effekt, Patient als zufälligen Effekt und adjustiert für Geschlecht, Körpergewicht, FEV₁% vom Normalwert und den Baseline-Werten der jeweiligen Lungenfunktionsparameter. • Pharmakodynamische Endpunkte (Part B) (Schweißchlorid, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, jeweilige z-Scores, CFQ-R Atemwegsdomäne, TSQM): Zusammenfassung der rohen Werte pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn. MMRM-Analyse für wiederholte Messwerte mit Studienzeitpunkt als festen Effekt, Patient als zufälligen Effekt und adjustiert für Geschlecht, Körpergewicht, FEV₁% vom Normalwert und den Baseline-Werten des jeweils zu untersuchenden Parameters. • Ophthalmologische Untersuchung (nur Part B): summarische Zusammenfassung der rohen Werte pro Studienzeitpunkt; mittlere Änderungen seit Studienbeginn.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die pharmakodynamischen Endpunkte waren Subgruppenanalysen für die folgenden Faktoren geplant: • Alter (< 9 vs. ≥ 9 Jahre) • FEV₁% vom Normalwert zum Screening-Zeitpunkt (< 90% vs. ≥ 90%) • FEV₁% vom Normalwert zu Studienbeginn (< 90% vs. ≥ 90%) • Geschlecht • Körpergewicht zu Studienbeginn (medianes Gewicht als Cutoff-Wert) • Vorangegangene inhalative Antibiotikatherapie (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren (kurzwirksam vs. kurz- und langwirksam bzw. nur langwirksam vs. keine)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		• Vorangegangene Therapie mit inhalativer Kochsalzlösung (ja vs. nein) • Vorangegangene Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ja vs. nein) • Pseudomonas Aeruginosa Status zu Studienbeginn (positiv vs. negativ) • Vorangegangene Therapie mit Dornase alfa (ja vs. nein).												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flow-Chart im Anschluss an diese Studienbeschreibung. <table border="1"> <tr> <td></td><td>Part A</td><td>Part B</td></tr> <tr> <td>a)</td><td>n=10 eingeschl.</td><td>n=58 eingeschl.</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>n=10</td><td>n=58</td></tr> <tr> <td>c)</td><td>n=10</td><td>n=58</td></tr> </table>		Part A	Part B	a)	n=10 eingeschl.	n=58 eingeschl.	b)	n=10	n=58	c)	n=10	n=58
	Part A	Part B												
a)	n=10 eingeschl.	n=58 eingeschl.												
b)	n=10	n=58												
c)	n=10	n=58												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <tr> <td>Grund</td><td>Part A</td><td>Part B</td></tr> <tr> <td>UE</td><td>n=0</td><td>n=1</td></tr> <tr> <td>Widerruf der Einwilligung</td><td>n=0</td><td>n=2</td></tr> <tr> <td>Entscheidung des Prüfarztes</td><td>n=0</td><td>n=1</td></tr> </table>	Grund	Part A	Part B	UE	n=0	n=1	Widerruf der Einwilligung	n=0	n=2	Entscheidung des Prüfarztes	n=0	n=1
Grund	Part A	Part B												
UE	n=0	n=1												
Widerruf der Einwilligung	n=0	n=2												
Entscheidung des Prüfarztes	n=0	n=1												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Part A: Studienbeginn: 12.07.2013 (erste unterzeichnete Einverständniserklärung eines geeigneten Patienten). Studienende: 25.10.2013 (letzter Studienbesuch des letzten Patienten) Part B: Studienbeginn: 15.01.2015 (erste unterzeichnete Einverständniserklärung eines geeigneten Patienten). Studienende: 28.10.2015 (letzter Studienbesuch des letzten Patienten)												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.												
a: nach CONSORT 2010.														

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

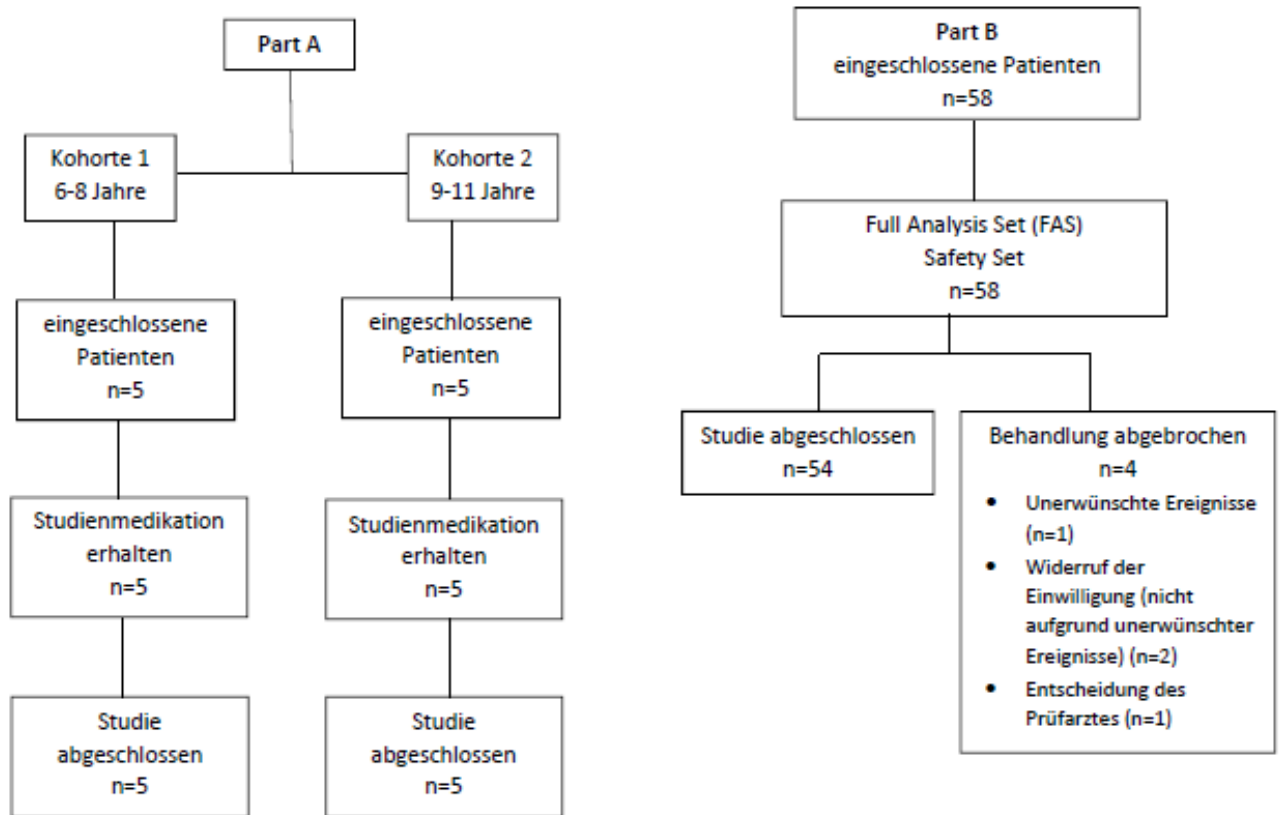


Abbildung 14 (Anhang): Flow-Chart der Studie VX13-809-011

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX15-809-110

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit von LUM/IVA bei CF-Patienten ab 6 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen (<i>treatment cohort</i>). Sekundäre Ziele: • Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und der Beständigkeit von LUM/IVA (<i>treatment cohort</i>). • Untersuchung der Sicherheit nach Behandlungsende von LUM/IVA (<i>observational cohort</i>).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige Phase-3-Studie; Follow-Up-Studie für Patienten, die in einer der Studien VX14-809-109 oder VX13-809-011 (Part B) teilgenommen hatten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (Version 2.0 vom 15.09.2015): • Anpassung des Zeitpunkts für Tag 1 hinsichtlich Patienten, die an der Studie 109 teilgenommen hatten. • Anpassung der Vorgaben, welche Untersuchungen wiederholt werden müssen, wenn die Einnahme der Studienmedikation an Tag 1 um mind. einen Tag verzögert wurde. • Anpassung einiger Textpassagen an den aktuellen Standard für den Studienbesuch im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs, so dass dieser möglichst früh nach Abbruch stattzufinden hat. • Hinzufügen des Hinweises, dass die augenärztliche Untersuchung auch von einem Augenarzt durchgeführt werden kann. • Vorgabe eines Zeitfensters, in welchem die spirometrische Untersuchung nach Einnahme der Studienmedikation zu erfolgen hat. • Einschlusskriterium 4: Verdeutlichen, dass Entscheidung der Studienteilnahme in der Verantwortung des Erziehungsberechtigten des Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		liegt. • Verdeutlichung, dass es sich im Falle von starken Inhibitoren um Inhibitoren des Cytochoms P450 (CYP) 3A handelt. • Klarstellen, dass Patienten, die die Studie abbrechen, diejenigen Untersuchungen abschließen sollen wie sie im Rahmen des <i>Early Treatment Termination Visit</i> bzw. des <i>Safety Follow-Up Visit</i> gefordert sind. • Ergänzung der Vorgaben für die computertomographische Beurteilung. • Zusätzliche Erklärung für die pre-bronchodilatatorische Untersuchung, falls der Patient vergessen hatte, die Bronchodilatation auszusetzen. • Weitere Anpassung der Vorgaben obiger Untersuchung für die spezielle Altersgruppe. • Entfernen von inkonsistenten Vorgaben für die Körperposition beim Erfassen der Vitalparameter bzw. der EKG-Messwerte. • Verdeutlichung, dass die Vorgaben bzgl. Kontrazeption und Schwangerschaft von eingeschränktem Wert sind in der pädiatrischen Studienpopulation. • Entfernen der Hinweise auf die Lumacaftor-Monotherapie, welche nicht weiter in der Entwicklung steht. Nennung der hormonellen Kontrazeptiva. • Definition einer LCI Analyse Population. • Änderung des Texts bzgl. der Kategorien der Expositionsdauer. • Vereinfachung der Analyse von LCI und FEV₁% vom Normalwert sowie der Zeit bis zur ersten Exazerbation. • Korrektur von Inkonsistenzen bei der Festlegung der behandlungsabhängigen (<i>treatment-emergent</i>) Phase. • Textänderungen bzgl. der Spirometrie vor Dosisgabe bei Studienbesuchen nach Dosisgabe; Beschreibung der Analyse für serienhafte Spirometrie nach Dosisgabe. • Entfernen eines falschen Hinweises, dass im Falle von ≥ 3 Wochen nach letzter Dosierung der <i>Safety Follow-Up Visit</i> den <i>Early Treatment Termination Visit</i> ersetzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung des/der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Erziehungsberechtigten und Zustimmungserklärung des Patienten (falls anwendbar). 2. Patienten der <i>treatment cohort</i> müssen die beiden folgenden Kriterien erfüllen: • Abgeschlossene 24 Wochen Behandlung in der Studie 109 oder abgeschlossene 24 Wochen Behandlung und absolvierter Follow-Up Visit nach 26 Wochen in Studie 011 (Part B). • Patienten mit Therapieunterbrechung aber abgeschlossenem Studienbesuch zu Woche 24 (Studie 109) bzw. Woche 26 (Studie 011 Part B) sind geeignet. Bei Patienten mit einer Therapieunterbrechung, die über Woche 24 bzw. 26 hinausging, wurde intern bei Vertex über den Studieneinschluss entschieden, falls ein Fortsetzen der Therapie indiziert war. 3. Patienten der <i>observational cohort</i> müssen mind. eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Abgeschlossene 24 Wochen Behandlung in der Studie 109 oder abgeschlossene 24 Wochen Behandlung und absolvierter Follow-Up Visit nach 26 Wochen in Studie 011 (Part B) und kein Bedarf an der <i>treatment cohort</i> teilzunehmen. • Patienten, die mind. 4 Wochen therapiert wurden und die Studienbesuche zu Woche 24 (Studie 109) bzw. Woche 26 (Studie 011 Part B) abgeschlossen hatten. Diese Patienten sollten keine Studienmedikation zum Ende der Studie 109 bzw. 011 (Part B) erhalten und nicht durch die interne Entscheidung bei Vertex in die <i>treatment cohort</i> eingeschlossen werden. • Patienten, die die Studienmedikation dauerhaft abgesetzt hatten und die mind. 4 Wochen therapiert wurden und die Studienbesuche zu Woche 24 (Studie 109) bzw. Woche 26 (Studie 011 Part B) abgeschlossen hatten. 4. Bereitschaft über die gesamte Dauer der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienzeit (<i>treatment cohort</i>) CF-Medikamente einzunehmen. 5. Fähigkeit (nach Einschätzung des Prüfarztes) des Erziehungsberechtigten die Protokollanforderungen und -vorgaben zu verstehen und einzuhalten. Ausschlusskriterien: 1. Vorausgegangene Erkrankung, welche im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder ein zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt, z.B. Leberzirrhose mit portaler Hypertonie in der Vorgeschichte. 2. Schwangere und Stillende; Mädchen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest zum ersten Studienzeitpunkt haben. 3. Mädchen im gebärfähigen Alter, die die Anforderungen bezüglich Kontrazeptiv ablehnen. 4. Vorangegangene Unverträglichkeit in der vorherigen Studie, die nach Einschätzung des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten darstellt und die im Rahmen des Monitorings diskutiert werden sollte. Beispiele für nicht geeignete Patienten der <i>treatment cohort</i> sind folgende: • Patienten mit bekannter Allergie oder Hypersensibilität gegenüber der Studienmedikation. • Abnormale Leberfunktionswerte während der Studienteilnahme an einer der Studien 109 oder 011 Part B, deren Ursache unklar ist: ○ Abnormale Leberfunktion definiert als mind. zwei der folgenden Werte: $\geq 3 \times$ die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) der Aspartat-Aminotransferase (AST), $\geq 3 \times$ ULN der Alanin-Aminotransferase (ALT), $\geq 3 \times$ ULN der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT), $\geq 3 \times$ ULN der alkalischen Phosphatase ○ ALT oder AST $> 5 \times$ ULN ○ Gesamt-Bilirubin $> 2 \times$ ULN ○ Sonstige abnormale Leberfunktionswerte, die ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen (nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschätzung des Prüfarztes) • Sonstige schwere oder lebensbedrohliche Reaktion auf die Studienmedikation während der vorherigen Studienteilnahme. 5. Indizien für mangelnde Compliance bzgl. der Studienmedikation und/oder der Studienmaßnahmen während der Teilnahme an der vorherigen Studie (nach Einschätzung des Prüfarztes). 6. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit Lumacaftor und/oder Ivacaftor). Anhaltende Teilnahme an einer nichtinterventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien) ist zulässig.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in Nordamerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	6-11-jährige Patienten: Lumacaftor/Ivacaftor 200mg/250mg q12h: jeweils morgens und abends zwei oral verabreichte Filmtabletten zu je 100mg LUM/125mg IVA. Patienten ab 12 Jahren: Lumacaftor/Ivacaftor 400mg/250mg q12h: jeweils morgens und abends zwei oral verabreichte Filmtabletten zu je 200mg LUM/125mg IVA.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterien (Behandlungskohorte): Unerwünschte Ereignisse, Laborwerte, EKG, Vitalparameter, Pulsoxymetrie, augenärztliche Parameter, Spirometrie. Sekundäre Zielkriterien (Behandlungskohorte): [Mit Baseline-Werten sind in der aktuellen Zwischenauswertung jeweils die Werte zu Studienbeginn der vorherigen Studien 109 bzw. 011 Part B gemeint bzw. in der finalen Auswertung werden dann zusätzlich die Baseline-Werte zu Beginn der Studie 110 ausgewertet.] • Absolute Änderung des LCI_{2,5} gegenüber Baseline. • Absolute Änderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Absolute Änderung des BMI und BMI/Alter z-Score gegenüber Baseline. • Absolute Änderung des CFQ-R (Atemwegsdomäne) gegenüber Baseline. • Absolute Änderung des LCI_{5,0} gegenüber Baseline. • Absolute und relative Änderung des FEV₁% vom Normalwert gegenüber Baseline. • Absolute Änderung des Körpergewichts und Körpergewicht/Alter z-Score gegenüber Baseline. • Absolute Änderung der Körpergröße und Körpergröße/Alter z-Score gegenüber Baseline. • Absolute Änderung des TSQM gegenüber Baseline. Zielkriterium Beobachtungskohorte: • Auftreten unerwünschter Ereignisse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In diese <i>Rollover</i> -Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor an einer der Studien 109 oder 011 Part B teilgenommen hatten und die die Einschlusskriterien erfüllen. Es sind ca. 256 Patienten (109: n=200; 011 Part B: n=56) geeignet, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Mit dieser Fallzahl ergibt sich für eine beobachtete Exazerbationsrate von 0,1 ein 95%-Konfidenzintervall von [0,063-0,137]. Für eine Rate von 0,4 ergibt sich [0,340-0,460].
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Zwischenanalyse nach 24 Wochen für die <i>treatment cohort</i> geplant, das ist die aktuelle Analyse, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegt. Die Möglichkeit zu weiteren Zwischenanalysen war gegeben, wenn die Datenlage, etwaige Zulassungsbelange oder die Entscheidung des internen Teams bei Vertex Anlass dazu gab. Die Studie konnte aufgrund von Sicherheitsbedenken abgebrochen werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.								
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.								
11	Verblindung									
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.								
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da einarmiges Studiendesign.								
12	Statistische Methoden									
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Unerwünschte Ereignisse: Häufigkeiten und Raten der der Patienten mit den jeweiligen Ereignissen. • Laborwerte, Vitalparameter, EKG, Sauerstoffsättigung, ophthalmologische Untersuchung, Spirometrie: deskriptive Analyse. • Alle Änderungen gegenüber Baseline: deskriptive Analyse für kontinuierliche Merkmale.								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen bzw. adjustierte Analysen geplant.								
Resultate										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)									
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	siehe auch Flow-Chart im Anschluss an diese Studienbeschreibung. <table><tr><td></td><td>Zwischenauswertung nach 24 Wochen (Interimanalyse 1)</td></tr><tr><td>a)</td><td>n=49 eingeschlossen</td></tr><tr><td>b)</td><td>n=49</td></tr><tr><td>c)</td><td>n=49</td></tr></table>		Zwischenauswertung nach 24 Wochen (Interimanalyse 1)	a)	n=49 eingeschlossen	b)	n=49	c)	n=49
	Zwischenauswertung nach 24 Wochen (Interimanalyse 1)									
a)	n=49 eingeschlossen									
b)	n=49									
c)	n=49									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	keine								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 13.08.2015 (erste unterzeichnete Einverständniserklärung eines geeigneten Patienten). Studienende: die Studie läuft noch.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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

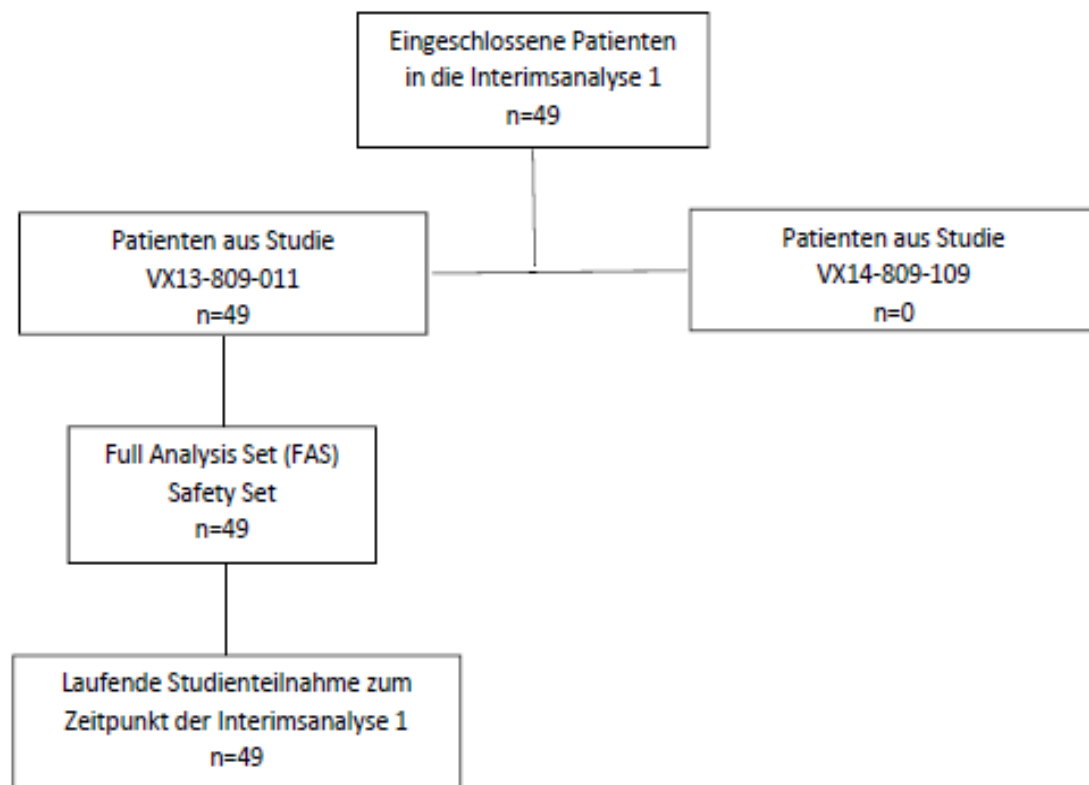


Abbildung 15 (Anhang): Flow-Chart der Studie VX15-809-110, Interimsanalyse 1

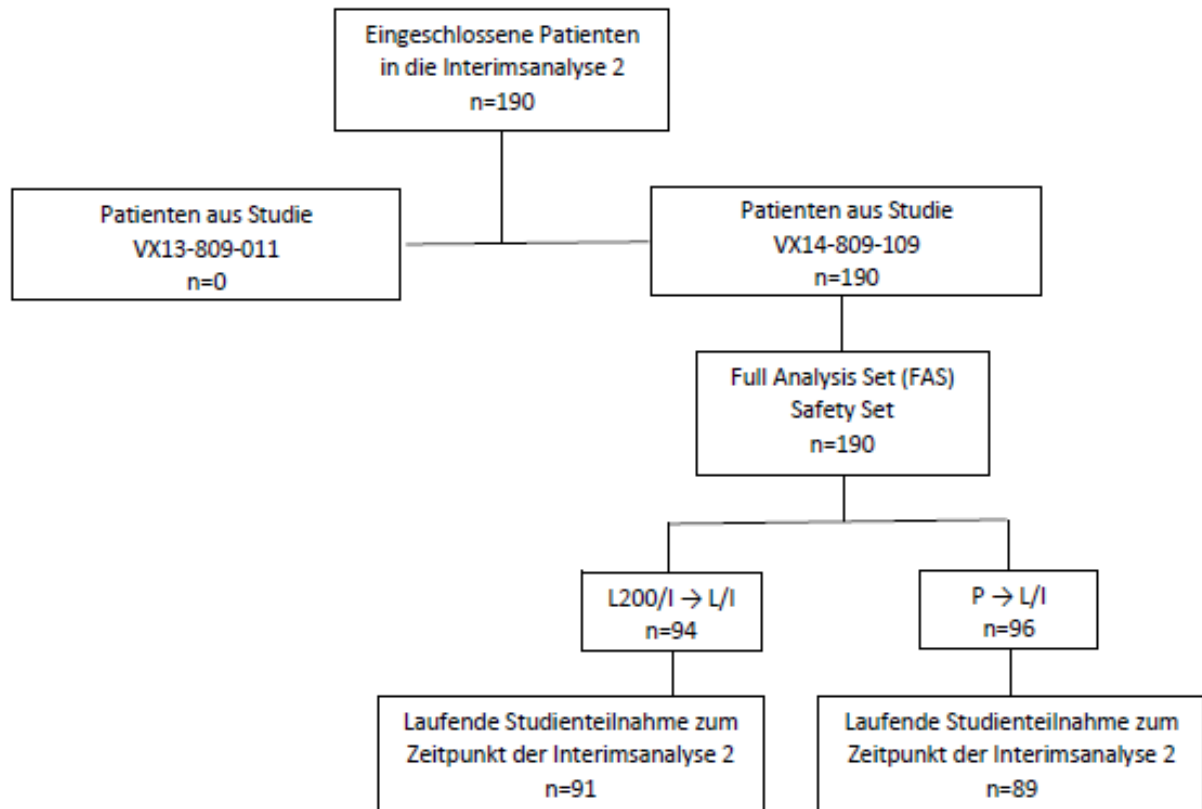


Abbildung 16 (Anhang): Flow-Chart der Studie VX15-809-110, data cut (Interimsanalyse 2)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-809-109

Studie: VX14-809-109

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX14-809-109	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX14-809-109 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen generierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war während der gesamten Studiendauer weder dem Patient noch dem Behandler bekannt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Änderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

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

- **Morbidität:** absolute Veränderung des LCI2,5 über 24 Wochen
- **Morbidität:** absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen
- **Morbidität:** Responderanalysen für die absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) zu Woche 24
- **Morbidität:** relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) über 24 Wochen
- **Morbidität:** Veränderung des BMI zu Woche 24
- **Morbidität:** Veränderung des BMI z-Score zu Woche 24
- **Morbidität:** Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24
- **Morbidität:** Anzahl pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
- **Morbidität:** Anzahl von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
- **Morbidität:** Anzahl von i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen
- **Morbidität:** Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- **Morbidität:** Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- **Morbidität:** Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 24 Wochen
- **Lebensqualität:** Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 24 Wochen sowie Responderanalysen
- **Lebensqualität:** Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen
- **Lebensqualität:** CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen über 24 Wochen
- **Lebensqualität:** Veränderung des TSQM über 24 Wochen
- **Mortalität** über 24 Wochen
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 24 Wochen, die zum Therapieabbruch führten
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: erhöhte Transaminasenwerte
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Symptome
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse über 24 Wochen: respiratorische Ereignisse
- **Sicherheit/Verträglichkeit:** Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen pro System Organ Class über 24 Wochen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Diese Endpunkte wurden entweder vom Patienten oder vom behandelnden Arzt erhoben, die jeweils keine Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX15-809-110

Studie: VX15-809-110

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX15-809-110	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht relevant.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Nicht relevant.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, nicht verblindete Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, nicht verblindete Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie VX15-809-110 handelt es sich um eine nicht randomisierte Studie, die aufgrund ihres Studiendesigns nach Vorgabe des G-BA als hoch verzerrt eingestuft werden muss.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: alle berichteten Endpunkte in der Interimsanalyse 2****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene, nicht verblindete Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. *alpha spending approach* nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
