Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)

Vertex Pharmaceuticals Limited

Modul 4 B

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 02.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **7**
Abbildungsverzeichnis **18**
Abkürzungsverzeichnis **19**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **21**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 22
4.2 Methodik 47
4.2.1 Fragestellung 47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 50
4.2.3 Informationsbeschaffung 53
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 53
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 54
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 55
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 58
4.2.5.3 Meta-Analysen 67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 70
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 86
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 87
4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 89
4.3.1.3.2 Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 – RCT 94
4.3.1.3.3 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 99

4.3.1.3.4 Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT ... 104
4.3.1.3.5 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT ... 108
4.3.1.3.6 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT ... 112
4.3.1.3.7 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT ... 116
4.3.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT ... 120
4.3.1.3.9 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT ... 124
4.3.1.3.10 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 – RCT ... 128
4.3.1.3.11 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT ... 134
4.3.1.3.12 Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT ... 138
4.3.1.3.13 Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT ... 142
4.3.1.3.14 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 – RCT ... 147
4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT ... 149
4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT ... 151
4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT ... 153
4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte – RCT ... 155
4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome – RCT ... 158
4.3.1.3.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse – RCT ... 161
4.3.1.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten) – RCT ... 164
4.3.1.3.22 Subgruppenanalysen – RCT ... 168

4.3.1.3.22.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 170
4.3.1.3.22.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Responderanalyse der absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 – RCT 175
4.3.1.3.22.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 176
4.3.1.3.22.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 180
4.3.1.3.22.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 183
4.3.1.3.22.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT 186
4.3.1.3.22.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT 189
4.3.1.3.22.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 192
4.3.1.3.22.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 8 – RCT 195
4.3.1.3.22.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 196
4.3.1.3.22.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 201
4.3.1.3.22.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 204
4.3.1.3.22.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 210
4.3.1.3.22.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 213
4.3.1.3.22.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 216

4.3.1.3.22.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 219
4.3.1.3.22.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 223
4.3.1.3.22.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 224
4.3.1.3.22.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 228
4.3.1.3.22.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 233
4.3.1.3.22.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 234
4.3.1.3.22.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT 238
4.3.1.3.22.23 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT..... 239
4.3.1.3.22.24 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT 240
4.3.1.3.22.25 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT 241
4.3.1.3.22.26 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte bis Woche 8 – RCT 242
4.3.1.3.22.27 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome bis Woche 8 – RCT..... 243
4.3.1.3.22.28 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 – RCT 245

4.3.1.3.22.29 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten nach *System Organ Class* (SOC) - RCT ... 246
4.3.1.3.23 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 248
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 255
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 255
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 255
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 255
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 256
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 256
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 258
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 259
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 259
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 259
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 260
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 260
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 261
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 262
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 262
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 262
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen ... 263
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen ... 263
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 263
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 264
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 269
4.3.2.3.3.1 Ergebnisse der Studie VX14-661-110 auf Endpunktebene – weitere Untersuchungen ... 269
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 279
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 279
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 281
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 281
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 282
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 301
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 301
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 301

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 301
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 302
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 302
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 307
4.7 Referenzliste ... 308
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 312
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 316
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 319
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 321
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 328
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 360

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion 26
Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 29
Tabelle 4-3: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 46
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion 51
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS] 82
Tabelle 4-12: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set] 84
Tabelle 4-13: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set] 85
Tabelle 4-14: Inhalative Medikation als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set] 85
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 90
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 95

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 97

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 100

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 104

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 108

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 112

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 114

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 116

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS 118

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 120

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS 122

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 124

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS 126

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 129

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Responderanalyse zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS 133

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 134

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 138

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8..... 142

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 143

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: Veränderungen der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 147

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 148

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8..... 149

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set..... 150

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 151

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 152

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten..... 153

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 154

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte 155

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set..... 156

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome 158

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 159

Tabelle 4-76: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse 161

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 161

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 162

Tabelle 4-79: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten) 164

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set 166

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Baseline FEV_1%; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung des BMI – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration - Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Typ der RF-Mutation; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195

Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Einnahme von Azithromycin“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 –

„Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202

Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 210

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 213

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214

Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-120: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 219

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221

Tabelle 4-123: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223

Tabelle 4-124: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 226

Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Typ der RF-Mutation; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Einnahme von Azithromycin"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231

Tabelle 4-131: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 233

Tabelle 4-132: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 236

Tabelle 4-135: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238

Tabelle 4-136: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-137: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Tabelle 4-138: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241

Tabelle 4-139: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Tabelle 4-140: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 243

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 244

Tabelle 4-142: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245

Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246

Tabelle 4-144: Übersicht über die Ergebnisse der RCT pro Endpunkt 249

Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 256

Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 256

Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 257

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 257

Tabelle 4-149: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 258

Tabelle 4-150: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 260

Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 260
Tabelle 4-152: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 261
Tabelle 4-153: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 262
Tabelle 4-154: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 263
Tabelle 4-155: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 265
Tabelle 4-156: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 266
Tabelle 4-157: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS] ... 268
Tabelle 4-158: Operationalisierungen der dargestellten Endpunkte – weitere Untersuchungen ... 270
Tabelle 4-159: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 16 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 1 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-108 ... 275
Tabelle 4-160: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 36 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-108 ... 277
Tabelle 4-161: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens RCT pro Endpunkt ... 283
Tabelle 4-162: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 301
Tabelle 4-163: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens ... 307
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-108 ... 329
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-110 ... 351
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-108 ... 361
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-110 ... 367

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 119

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen..... 123

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen 127

Abbildung 5: Überleben ab dem 40. Lebensjahr für alle Patienten > 40 Jahre..... 304

Abbildung 6: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1%..... 305

Abbildung 7: Flow-Chart der Studie VX14-661-108 350

Abbildung 8: Flow-Chart der Studie VX14-661-110 359

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Serum-Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	*Body Mass Index*
BSC	*Best Supportive Care*
CF	zystische Fibrose (*cystic fibrosis*)
CFQ-R	*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*
CFTR	*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung *(chronic obstructive pulmonary disease)*
CSR	Studienbericht *(clinical study report)*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D-3L	*European Quality of Life-5 Dimensions 3-Level*
ETT	vorzeitiges Behandlungsende (*early termination of treatment*)
FAS	*Full Analysis Set*
FEV_1	Forciertes Einsekundenvolumen (*Forced Expiratory Volume in 1 second*)
FEV_1%	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	*Hazard Ratio*
i.A.	im Allgemeinen
i.v.	intravenös
ICF	Einverständniserklärung (*informed consent form)*
ITT	*Intention to treat*
IVA	Ivacaftor
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS Mean	*Least Squares Mean*

MCID	*Minimum clinically important difference*
MCS	*Mental component score* – mentaler Komponenten-Score des SF-12
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MMRM	*Mixed Model for Repeated Measures*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
PCS	*Physical component score* – körperlicher Komponenten-Score des SF-12
PE	pulmonale Exazerbation
PLA	Placebo
PSQI	*Pittsburgh Sleep Quality Index*
q12h	zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden
qd	einmal täglich
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RF	Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (*residual function*)
RR	Relatives Risiko
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung *(Standard Deviation)*
SE	Standardfehler *(Standard Error)*
SF-12	*12-Item Short Form Health Survey*
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEZ	Tezacaftor
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TSQM	*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*
UE	unerwünschtes Ereignis
UK	*United Kingdom*
WHO	*World Health Organization*
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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 Nutzen und Zusatznutzen der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 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 B des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 B zur besseren Lesbarkeit als Tezacaftor/Ivacaftor bzw. TEZ/IVA bezeichnet.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (1).

Die Nutzenbewertung für Tezacaftor/Ivacaftor umfasst zwei Indikationen, die entsprechend in Modul 4 A und Modul 4 B bearbeitet werden. Im vorliegenden Modul 4 B wird die Indikation der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren dargestellt, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen (*residual function mutation*, RF Mutation) haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T). Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der bestmöglichen symptomatischen Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) geführt.

In Modul 4 A wird die Teilindikation von Tezacaftor/Ivacaftor der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren bewertet, die an CF erkrankt und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Patientenpopulation

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

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der

Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Im vorliegenden Modul 4 B wird die zweite Teilpopulation der Indikation adressiert, d.h. die Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe der Kombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (100 mg/150 mg) sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 100 mg/300 mg (Tezacaftor/Ivacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen. Dies folgt der Festlegung in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), welches am 09. August 2017 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2017-B-086) (2). Zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (2). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor ausführlich dargestellt. Die Nutzenbewertung erfolgt damit anhand des Vergleichs „Tezacaftor/Ivacaftor + BSC“ versus „Placebo + BSC“.

Endpunkte

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

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Responderanalysen der Lungenfunktion (absolut) (FEV_1%) zu Woche 8
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Exazerbationen:
    - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
    - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

- Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
- Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Veränderung der Punktzahl des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) für Eltern/Betreuer in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 8

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasen
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse

Studientypen

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet B eingeschlossen. Die Bewertung des Zusatznutzens ist dadurch direkt auf der Basis der Evidenz dieser Studie möglich.

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie, zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse des direkten Vergleichs aus der RCT, die den höheren Evidenzgrad besitzt.

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) herangezogen (VX14-661-108). Die Studie ermöglicht den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tezacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*best supportive care*, BSC).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor der Patienten, die an der eingeschlossenen RCT teilgenommen hatten, werden unterstützend die Ergebnisse der Interimsanalyse 2 der nicht randomisierten Studie VX14-661-110 berichtet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor wird nach Studien gesucht, 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	Jugendliche und erwachsene Patienten ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T)	1	Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und/oder auf dem zweiten Allel keine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben oder Patienten mit zystischer Fibrose mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben und die < 12 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	1
Intervention	Einmal täglich: Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg morgens und Ivacaftor 150 mg (im Abstand von 12 Stunden)	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	*Best Supportive Care* (BSC)	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglich-keit 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 8 Wochen Therapiedauer	6	kürzer als 8 Wochen Therapiedauer	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 Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX14-661-108). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen Tezacaftor/Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor der Patienten, die an der eingeschlossenen RCT teilgenommen hatten, werden unterstützend die Ergebnisse der Interimsanalyse 2 der nicht randomisierten Studie VX14-661-110 berichtet.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Das Instrument, das zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorligenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (3-6). Der SF-12 gilt allgemein als validiertes, generisches Instrument zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel TEZ/IVA und der zVT aus der dargestellten RCT VX14-661-108 und ist somit vom Evidenzgrad Ib. Weitere RCT konnten nicht identifiziert werden. Supportiv wurden unter „weitere Untersuchungen“ noch die Ergebnisse einer nicht vergleichenden Verlängerungsstudie dieser RCT dargestellt und diskutiert (VX14-661-110). Diese wird jedoch nicht direkt zur Begründung und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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.

Tabelle 4-2: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

		Effektschätzer **Adjustierte mittlere Änderung** **oder Hedges' g** **oder RR** **oder HR** **[95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]		adj. mittl. Änd.: 6,668 [5,491;7,844], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	männlich	adj. mittl. Änd.: 8,065 [6,043;10,088], p<0,0001	
	weiblich	adj. mittl. Änd.: 5,547 [4,156;6,939], p<0,0001	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 12,439 [6,993;17,885], p<0,0001	
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 5,747 [4,721;6,774], p<0,0001	
	FEV_1% < 70%	adj. mittl. Änd.: 5,900 [4,549;7,251], p<0,0001	
	FEV_1% ≥ 70%	adj. mittl. Änd.: 8,753 [6,320;11,186], p<0,0001	
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%		RR: 2,71 [2,01;3,67], p<0,0001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%		RR: 3,58 [2,38;5,39], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%		RR: 6,91 [3,01;15,85], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]		adj. mittl. Änd.: 11,157 [9,152;13,161], p<0,0001	Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
	männlich	adj. mittl. Änd.: 13,449 [9,951;16,947], p<0,0001	
	weiblich	adj. mittl. Änd.: 9,278 [6,978;11,578], p<0,0001	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 19,057 [10,240;27,873], p<0,0001	
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 9,874 [8,064;11,683], p<0,0001	

Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [kg/m^2]		-	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 0,822 [0,268;1,376], p=0,005	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 0,088 [-0,087;0,216], p=0,465	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]		adj. mittl. Änd.: -9,287 [-11,824;-6,751], p<0,0001	Kein eigenständiger Beleg für einen Zusatznutzen
	Klasse V	adj. mittl. Änd.: -5,836 [-7,811;-3,860], p<0,0001	
	Klassen II bis IV	adj. mittl. Änd.:-16,812[-21,784;-11,841], p<0,0001	
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (PE) innerhalb von 8 Wochen			
Jedwede PE:		RR: 0,57 [0,29;1,16], p=0,122	Zusatznutzen nicht belegt
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		RR: 0,43 [0,14;1,37], p=0,154	Zusatznutzen nicht belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		RR: 0,60 [0,15;2,49], p=0,485	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,543 [0,256;1,147], p=0,110	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,407 [0,124;1,335], p=0,138	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,577 [0,136;2,441], p=0,455	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R			
Kontinuierliche Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		-	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 1,778 [-3,381;6,937], p=0,472	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 12,305 [9,575;15,034], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen zu Woche 8 (cut-off Score ≥ 4 Punkte Verbesserung)		RR: 1,87 [1,48;2,35], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8			
Körperliches Wohlbefinden		-	
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,614 [0,340;0,889], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,169 [-0,215;0,552], p=0,385	Zusatznutzen nicht belegt
	Azithromycin=nein	Hedges' g: 0,324 [0,036;0,612], p=0,028	Zusatznutzen nicht belegt
	Azithromycin=ja	Hedges' g: 0,677 [0,324;1,030], p=0,0002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,269 [-0,074;0,611], p=0,124	Zusatznutzen nicht belegt
	P. aerug.=positiv	Hedges' g: 0,635 [0,341;0,929], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion		-	
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,554 [0,231;0,877], p=0,0009	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: -0,080 [-0,395;0,235], p=0,617	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität		-	
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,707 [0,428;0,986], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,308 [-0,090;0,706], p=0,128	Zusatznutzen nicht belegt
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,426 [0,153;0,699], p=0,002	Zusatznutzen nicht belegt
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 0,853 [0,437;1,269], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,812 [0,482;1,142], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,393 [0,075;0,711], p=0,016	Zusatznutzen nicht belegt

	P. aerug. =negativ P. aerug. = positiv	Hedges' g: 0,334 [-0,024;0,691], p=0,067 Hedges' g: 0,736 [0,439;1,033], p<0,0001	Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gefühlslage		-	
	Corticosteroide=nein	Hedges' g: 0,042 [-0,300;0,383], p=0,809	Zusatznutzen nicht belegt
	Corticosteroide=ja	Hedges' g: 0,455 [0,164;0,746], p=0,002	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen		-	
	FEV_1% < 40%	Hedges' g: -0,355 [-1,076;0,367], p=0,324	Zusatznutzen nicht belegt
	FEV_1% ≥ 40%	Hedges' g: 0,357 [0,125;0,589], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		-	
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,398 [0,083;0,712], p=0,014	Zusatznutzen nicht belegt
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,047 [-0,263;0,356], p=0,767	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		-	
	FEV_1% < 40%	Hedges' g: 0,048 [-0,668;0,764], p=0,891	Zusatznutzen nicht belegt
	FEV_1% ≥ 40%	Hedges' g: 0,062 [-0,168;0,293], p=0,596	Zusatznutzen nicht belegt
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,405 [0,090;0,721], p=0,012	Zusatznutzen nicht belegt
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: -0,092 [-0,401;0,217], p=0,557	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,244 [0,024;0,464], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		-	
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,071 [-0,758;0,616], p=0,834	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,864 [0,617;1,111], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,601 [0,326;0,876], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 1,088 [0,661;1,514], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gewichtsprobleme		-	
	FEV_1% < 40%	Hedges' g: 0,884 [0,132;1,636], p=0,023	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt

	FEV_1% ≥ 40% Klasse V Klassen II bis IV Azithromycin=nein Azithromycin=ja	Hedges' g: 0,138 [-0,098;0,373], p=0,251 Hedges' g: 0,446 [0,154;0,739], p=0,003 Hedges' g: -0,070 [-0,422;0,282], p=0,694 Hedges' g: 0,029 [-0,262;0,320], p=0,843 Hedges' g: 0,472 [0,118;0,827], p=0,009	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,236 [-0,456;-0,163], p=0,035	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8			
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: -0,629 [-1,956;0,727], p=0,316	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität		Hedges' g: -0,720 [-2,089;0,648], p=0,259	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage		Hedges' g: -0,516 [-1,860;0,828], p=0,402	Zusatznutzen nicht belegt
Schulaktivitäten		Hedges' g: -0,213 [-1,535;1,109], p=0,719	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: 0,634 [-0,723;1,991], p=0,313	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		Hedges' g: -0,301 [-1,627;1,026], p=0,615	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: -0,861 [-2,251;0,529], p=0,191	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,441 [-1,778;0,896], p=0,469	Zusatznutzen nicht belegt
Respiratorische Symptome		Hedges' g: 0,175 [-1,145;1,460], p=0,767	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,266 [-1,058;1,591], p=0,655	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,231 [-1,553;1,092], p=0,698	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8	- < 18 Jahre ≥ 18 Jahre Kochsalzlösung=nein Kochsalzlösung =ja	- Hedges' g: -0,107 [-0,705;0,492], p=0,7213 Hedges' g: 0,584 [0,341;0,826], p<0,0001 Hedges' g: 0,277 [-0,037;0,590], p=0,083 Hedges' g: 0,712 [0,390;1,034], p<0,0001	 Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl des mentalen		Hedges' g: 0,249 [0,028;0,470], p=0,027	

Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 8	keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	RR: 0,95 [0,86;1,06], p=0,372	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	RR: 0,57 [0,25;1,32], p=0,189	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 0,00 [0,00;-], p=0,984	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte	RR: 2,00 [0,37;10,85], p=0,420	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome	- männlich RR: 0,20 [0,05;0,87], p=0,032 weiblich RR: 1,47 [0,55;3,89], p=0,440	Hinweis auf geringen Zusatznutzen Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse	RR: 0,63 [0,34;1,17], p=0,141	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 8 Wochen (≥ 5%):		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,78 [0,61;0,997], p=0,047	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,93 [0,71;1,22], p=0,622	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,13 [0,74;1,71], p=0,569	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,55 [0,92;2,62], p=0,101	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,80 [0,50;1,27], p=0,345	Zusatznutzen nicht belegt

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SF-12 = 12-Item Short Form Health Survey, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

Im Folgenden werden die Einschätzungen zum Zusatznutzen in Tabelle 4-2 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV_1% zu Woche 8. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als klinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des Mittelwertes zu Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des FEV_1% liegen bei 6,7 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind statistisch signifikant. Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV1) wird vom Patienten als solche wahrgenommen und bedeutet Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in seiner Bewältigung des Alltags. Dies wird (siehe dazu später) auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt.

Die Veränderungen unter TEZ/IVA im Vor-Nach-Vergleich zeigen weiterhin, dass unter dieser Behandlung die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erreicht wird. Im Vergleich dazu bleiben die Werte bezüglich des FEV_1% für den Placebo-Arm im Studienverlauf im Mittel unverändert. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für 3 der 12 geprüften Subgruppen-Faktoren vor: Geschlecht, Alter bei Baseline und Lungenfunktion bei Baseline selbst (FEV_1% < 70 % vs. ≥ 70 %). Im Resultat zeigt sich jedoch, dass es für jede der Subgruppen ebenfalls zu deutlichen Verbesserungen der FEV_1% unter TEZ/IVA kam, die auch jeweils statistisch signifikant sind. Obwohl es naturgemäß numerische Unterschiede in der Effektstärke zwischen den jeweiligen Subgruppen gab, sind diese nicht im Sinne einer qualitativen Effektmodifikation zu interpretieren, und es kann daher von einer Gleichgerichtetheit hinsichtlich aller Subgruppeneffekte ausgegangen werden. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Die mittleren relativen Veränderungen der FEV_1% (mit reichlich 11 % Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo, die statistisch signifikant ist) bestätigen das Ausmaß des Zusatznutzens, jedoch soll die relative Veränderung nur zur Bestätigung des Ergebnisses hinsichtlich der absoluten Verbesserung und nicht zu einer gesonderten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Durch die zusätzlich zur mittleren absoluten Veränderung dieses Endpunkts vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen des FEV_1% wird ebenfalls deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV_1% für Schwellenwerte von 3 %, 5 % und 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten Effekt (relative Risiken zwischen ca. 2,7 und 7) jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit unter TEZ/IVA.

Vor diesem Hintergrund wird das gezeigte Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 3 % als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit als geringer Zusatznutzen eingeschätzt. Dies ist durch das mit dem Schwellenwert von 3 % verbundene Ausmaß der Verbesserung begründet. Für die beiden höheren Schwellenwerte von 5 % und 10 % handelt es sich angesichts des Ausmaßes des belegten Effektes jedoch um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung und damit um einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Durch diese Responderanalysen wird deutlich, welches Ausmaß der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion (für die Patienten, also auf Individualebene) besitzt und dass er außerdem auf Gruppenebene klinische Relevanz besitzt.

Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (alle drei Operationalisierungen der Responderanalysen wie beschrieben) bei keinem der 12 geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich auch gezeigt, dass bei Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-108 über weitere 36 Wochen die Lungenfunktion bei Behandlung mit TEZ/IVA unverändert bleibt (Änderung in der Verlängerungsphase ist statistisch nicht signifikant). D.h. der nach 8 Wochen erreichte Effekt ist bereits nach dieser Behandlungsdauer stabil und bleibt auch erhalten. Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie für das Stratum der Patienten, die in dieser Studie erstmalig und für 36 Wochen mit TEZ/IVA behandelt wurden, die Ergebnisse der RCT dahingehend, dass auch diese Patienten eine Verbesserung in der FEV_1% von 6 % erreicht haben, was eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Effekt der RCT zeigt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV_1%) konnte in der Gesamtschau gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA versus Placebo bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein beträchtlicher Zusatznutzen begründet ist. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

In der Studie ergab sich eine mittlere Verbesserung des BMI um 0,16 kg/m^2 unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die nicht statistisch signifikant ist. Es trat jedoch ein Beleg auf Effektmodifikation für diesen Endpunkt hinsichtlich des Faktors Alter auf. Da die Ergebnisse in beiden Subgruppen sich von der Größe des positiven Effektes unter TEZ/IVA deutlich unterscheiden und die Veränderung nur in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) statistisch signifikant ist, müssen hier die Ergebnisse auf Subgruppenniveau interpretiert werden. Bei den jüngeren Patienten liegt eine sehr ausgeprägte Verbesserung im BMI von 0,82 kg/m^2 vor, die statistisch signifikant ist; in der alternativen Subgruppe liegt, wie schon beschrieben, nur eine sehr viel geringere und nicht statistisch signifikante Verbesserung vor. Es ist hervorzuheben, dass eine so ausgeprägte Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo über nur 8 Wochen Behandlung ein bisher bei CF-Patienten kaum erreichter Effekt ist, der auch gerade dadurch, dass er bei den jüngeren Patienten so deutlich ausfällt, weitere positive Implikationen für die Entwicklung dieser noch jungen Patienten für deren weiteren Verlauf hat (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für 36 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelten Patienten, verbessert sich der BMI um weitere 0,28 kg/m^2 (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 8 Wochen Behandlung. Der Zuwachs im BMI, der über 36 Wochen für die Patienten erreicht wird, die in der Verlängerungsstudie erstmals mit TEZ/IVA behandelt wurden (0,39 kg/m^2) entspricht dem ebenfalls recht gut und stützt damit die generell überlegene Wirksamkeit von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des BMI.

In der Gesamtschau wird das Ergebnis bezüglich der Verbesserung des BMI unter TEZ/IVA seinem Ausmaß nach als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und somit als beträchtlicher Zusatznutzen für TEZ/IVA eingestuft. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration soll nur supportiv interpretiert werden und nicht als eine eigenständige Komponente der Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die gezeigte statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA (versus Placebo) belegt, dass das kausale Wirkprinzip von TEZ/IVA auch bei den Patienten der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet B funktioniert. Folgerichtig werden in mehreren Aspekten des Zusatznutzens (Morbidität, Lebensqualität) Verbesserungen unter TEZ/IVA nachgewiesen, die ihrerseits einen patientenrelevanten Zusatznutzen begründen.

Von den 12 untersuchten Subgruppenfaktoren ergab sich der Faktor „Typ der RF-Mutation“ als Beleg für Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen waren jedoch bei unterschiedlicher numerischer Stärke beide jeweils statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA und können insgesamt als gleichgerichtet interpretiert werden. Von daher gilt der supportive Beleg auf die Senkung der Schweißchloridkonzentration für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 8 Wochen sowie **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation**

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gilt als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit agressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel in der Therapie der CF. Insgesamt ist aber zu berücksichtigen, dass die generelle Exazerbationsneigung bei heterozygoten Patienten mit einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel geringer ist, als für Patienten die hF508del sind. Zusätzlich sind ebenfalls vorhersehbar über einen Behandlungs-Zeitraum von 8 Wochen deutlich weniger Exazerbationsereignisse zu erwarten, als über beispielsweise 24 Wochen.

Analysiert wurde hier die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in einer der drei Kategorien. Trotz sowohl eines sehr konsistenten numerischen Trends im Sinne einer geringeren Anzahl von Patienten mit pulmonalen Exazerbationen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo als auch einer längeren Zeit bis zu deren Auftreten (in jeweils allen drei Kategorien) erreichen diese Trends keine statistische Signifikanz.

Dies ist sehr wahrscheinlich der insgesamt geringen Häufigkeit dieser Ereignisse zuzuschreiben, was wiederum angesichts der Behandlungsdauer von 8 Wochen und der Patientenzahl in der Studie verdeutlicht, dass die Power, um hier auch ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen, in der Studie gering war (Studie war für diese sekundären Endpunkte nicht gepowert). Die Homogenität der numerischen Trends hinsichtlich aller sechs untersuchten Endpunkte ist jedoch besonders hervorzuheben, da sie die Erwartung eines tatsächlichen positiven Effekts für TEZ/IVA bestärkt. Es traten keine Subgruppeneffekte hinsichtlich der zwölf geprüften Faktoren auf. Aufgrund der hier vorgelegten Evidenz kann derzeit kein Beleg für einen Zusatznutzen für TEZ/IVA abgeleitet werden. Jedoch bestätigen auch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX14-661-108, dass auch bei Weiterbehandlung mit TEZ/IVA über weitere 36 Wochen die Exazerbationshäufigkeit weiterhin niedrig bleibt und somit nahelegt, dass bei kontinuierlicher Behandlung mit

TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung in der Vermeidung dieser schwerwiegenden Ereignisse erreicht werden kann.

Lebensqualität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, ergibt sich eine bedeutsame mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo um 10,8 Punkte. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

Bezüglich der mittleren Veränderung ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Alter. In der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) ergab sich ein geringerer numerischer Trend zu einer Verbesserung unter TEZ/IVA, der keine statistische Signifikanz erreicht. Für die Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) ergab sich eine sehr ausgeprägte statistisch signifikante mittlere Verbesserung von 12,3 Punkten. Diese Effektmodifikation ist vom Krankheitsverlauf auch plausibel, da die (zudem deutlich kleinere Subgruppe der) jüngeren Patienten ihre Lebensqualität zu Baseline bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ mit im Mittel ca. 81 von 100 möglichen Punkten um ca. 15 Punkte deutlich positiver einschätzten als die älteren Patienten. Dies entspricht der bei den Patienten im Anwendungsgebiet B bis zu einem Alter von 18 Jahren auch geringeren Einschränkung bezüglich der Lungenfunktion. Durch die hohe Einschätzung der Lebensqualität bei Baseline ergibt sich für die jüngeren Patienten bereits eine deutlich geringere Chance zur Verbesserung – unabhängig von der Behandlung. Insofern – und unter dem Aspekt der Langzeitbehandlung für die Patienten im Indikationsgebiet – ist gerade durch den besonders ausgeprägten Effekt bei den älteren Patienten der zu erwartende Zusatznutzen als sehr relevant einzustufen.

Zusätzlich ist die dazugehörige Responderanalyse bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R für das Gesamtkollektiv statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (es traten keine Belege für Effektmodifikation auf). Damit ist belegt, dass die beschriebene mittlere Veränderung auch für das Gesamtkollektiv klinisch relevant ist. Die Ergebnisse zur Domäne „Atmungssytem“ des CFQ-R belegen auf sehr eindrucksvolle Weise, dass die bereits diskutierten deutlichen Verbesserungen bezüglich der Lungenfunktion (gemessen mittels der FEV_1%) vom Patienten wahrgenommen werden.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über weitere 36 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA praktisch konstant. Für Patienten, die erstmalig (über 36 Wochen) mit TEZ/IVA behandelt werden, ergibt sich eine mittlere Verbesserung von 12,8 Punkten bezüglich der Domäne „Atmungssystems“ des CFQ-R. Dies bestätigt den in der RCT VX14-661-108 über 8 Wochen gezeigten positiven Effekt.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zur mittleren Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und der dazugehörigen Responderanalyse eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für das Gesamtkollektiv,

konkret eine bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserung rechtfertigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

In vier der elf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen ebenfalls deutliche Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo vor. Diese traten bezüglich „körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ auf. In allen anderen nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R lagen entweder nur numerische Verbesserungen unter TEZ/IVA vor, die nicht statistisch signifikant wurden bzw. waren statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von TEZ/IVA hinsichtlich der Relevanzschwelle (Hedges‘ g) klein, so dass eine klinische Relevanz nicht bestätigt werden konnte.

Bei allen vier genannten Domänen mit statistisch signifikanten positiven Veränderungen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“), die auch klinisch relevant waren (beurteilt über das Hedges‘ g der Effekte), traten Belege für Effektmodifikationen auf. Diese können nicht durchgängig als gleichgerichtet eingestuft werden, weshalb eine Beurteilung für keine der vier Domänen auf dem Niveau der Gesamtstudie möglich ist.

Bei der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ lagen Belege für Effektmodifikation für die Faktoren „FEV_1% bei Baseline“, „vorhergegangene Einnahme von Azithromycin“ und „Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“ vor. Der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trat für die Subgruppen der Patienten mit einer Basline-FEV_1% von < 70 % und bei vorhergegangener Einnahme von Azithromycin auf, sowie bei Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen war zumindest ein positiver Trend zugunsten von TEZ/IVA zu erkennen, jedoch waren numerisch positive Effekte entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „Rollenfunktion“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation für den Faktor „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Dabei ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung vorlag. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Rollenfunktion“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Bei der Domäne „Vitalität“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „FEV_1% bei Baseline“, „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“, „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ und „Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“ vor. Es lagen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die folgenden Subgruppen vor: Patienten mit einer Baseline-FEV_1% von < 70 %, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von Antibiotika, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung sowie Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Vitalität“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen waren numerisch positive Effekte zugunsten von TEZ/IVA entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ vor. Hinsichtlich des Subgruppenfaktors „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ kann von einer Gleichgerichtetheit der positiven Veränderungen zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo ausgegangen werden. Hinsichtlich der anderen Subgruppenfaktoren ist festzustellen, dass der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Lediglich in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ lag eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA versus Placebo vor, deren Ausmaß, beurteilt über Hedges‘ g, war jedoch gering, so dass hier nicht von klinisch relevanter Verschlechterung auszugehen ist. Für diese Fälle wurde nicht auf das Vorliegen eines Zusatznutzens geschlossen.

Andererseits kann diskutiert werden, dass die deutlicheren Ergebnisse weitgehend in den jeweiligen Subgruppen der „schwerer erkrankten Patienten“ auftraten (d.h. Patienten, deren Charakteristika darauf hindeuten, dass bei ihnen die Erkrankung bereits fortgeschrittener ist

bzw. Faktoren vorlagen, die im Vorfeld der Studie bereits zu einen höheren Bedarf an Komponenten der BSC geführt hatten). Diese Beobachtung könnte im Zusammenhang mit der Behandlungsdauer von 8 Wochen dazu geführt haben, dass tatsächlich die ausgeprägteren Behandlungseffekte unter TEZ/IVA in der vorliegenden RCT VX14-661-108 zunächst nur für diese „schwereren Patienten“ nachweisbar waren, wobei deren kleinerer Stichprobenumfang dazu geführt haben könnte, dass statistische Signifikanzen nicht erreicht wurden..

In der Gesamtschau liegen auch für vier nicht-respiratorische Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CFQ-R) Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“). Diese Domänen – im Zusammenhang mit der bereits gesondert dargestellten Domäne „Atmungssystem“, für die ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für TEZ/IVA versus Placebo festgestellt werden konnte, zeigen ein konsistentes Bild, dass durch die Behandlung mit TEZ/IVA das Gesamtbefinden des Patienten, vermittelt primär über die verbesserte Lungenfunktion, positiv beeinflusst werden konnte. Dies spiegelt sich in dieser konsistenten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eindrücklich wider.

Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R (Version für Eltern/Betreuer)

Die Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die wenigen Patienten (n=5 pro Behandlung), die in der Studie noch nicht 14 Jahre alt waren – und daher die Beurteilung der Lebensqualität zusätzlich durch die Eltern bzw. Betreuungspersonen erfolgte, waren in allen Domänen nicht statistisch signifikant. Aus diesen Ergebnissen lässt sich daher nicht das Vorliegen eines Zusatznutzens ableiten. Wegen der geringen Patientenzahl waren für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen erforderlich.

Lebensqualität: Veränderung im körperlichen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den körperlichen Komponenten-Score eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante (beurteilt über Hedges‘ g) Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo. Es lagen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Hinsichtlich des Alters ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann. Hinsichtlich einer vorhergegangenen Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für

die Subgruppen der Patienten auftrat, die bereits hypertone Kochsalzlösung inhaliert hatten. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (keine vorhergegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung) lag eine statistisch nicht signifikante Verbesserung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Insgesamt ist der in den Subgruppen gezeigte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 als eine weitere Entsprechung der positiven Behandlungseffekte unter TEZ/IVA hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu interpretieren, die sich analog auch in den Verbesserungen der diskutierten Domänen des CFQ-R gezeigt haben.

Lebensqualität: Veränderung im mentalen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den mentalen Komponenten-Score eine deutliche und statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo. Diese erreichte bei Beurteilung mittels Hedges‘ g eine geringe klinische Relevanz, die in dieser Größenordnung noch nicht zu einem Hinweis eines Zusatznutzens Anlass gibt. Belege auf Effektmodifikation traten für diesen Endpunkt nicht auf.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie keine Ereignisse auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund konnten auch keine Subgruppenanalysen für die Mortalität durchgeführt werden. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV_1% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitte 4.2.5.2 und 4.5.4). Zudem sind bei CF auch die Parameter BMI und Exazerbationen mit der Mortalität assoziiert (3-6, 8).

Sicherheit/Verträglichkeit:

Für keinen der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt hatten) liegen statistisch signifikante Unterschiede vor. Das bedeutet, dass sich die Ereignishäufigkeiten für diese Nebenwirkungskategorien zwischen TEZ/IVA nicht auffällig gegenüber Placebo unterscheiden und damit eine ausgezeichnete Sicherheit/Verträglichkeit des hier zu bewertenden Arzneimittels TEZ/IVA im Vergleich zur zVT (Placebo + BSC) festzustellen ist.

Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anzahl der Patienten mit Atemwegs-Symptomen

Zu dieser Kategorie von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die als solche im Studienprotokoll vorab geplant war, traten insgesamt sehr wenige Ereignisse auf, wobei die Häufigkeit unter TEZ/IVA vom Trend geringer ausfiel als unter Placebo, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Bezüglich des Subgruppenfaktors „Geschlecht“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation vor. Hinsichtlich des Geschlechts ist festzustellen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zu weniger unerwünschten Atemwegs-Symptomen unter TEZ/IVA für die Subgruppen der männlichen Patienten auftrat (relatives Risiko = 0,2). Für diese Subgruppe wird somit eine relevante Vermeidung von nicht-schwerwiegenden bzw. (zumindest nicht durchgängig) als schwer zu bezeichnenden Symptomen erreicht. Diese rechtfertigt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der alternativen Subgruppe (weibliche Patienten) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass dafür kein Zusatznutzen als belegt betrachtet werden kann.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren, hier nicht kommentierten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder einen eventuellen geringeren Nutzen für TEZ/IVA.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität (und damit auch im Zusammenhang mit der Mortalität zu sehen), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit/Verträglichkeit ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte mehrere Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen (bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) sowie einen geringen Zusatznutzen (bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit) bei Behandlung mit TEZ/IVA versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation.

Bei einigen Dimensionen der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich geprüfter Subgruppenfaktoren vor, die aber, primär hinsichtlich mehrerer Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezüglich der Subgruppen eher gleichgerichtet auftraten. Dem stehen keinerlei Hinweise auf einen geringeren Nutzen gegenüber.

Summarisch wird daher der **Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* für das gesamte Anwendungsgebiet B als **beträchtlich** eingestuft.

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-108 konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials vorgelegt

werden. Zusätzlich sind aus der nicht-randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 anhand zweier Patienten-Strata zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Tezacaftor/Ivacaftor bei verlängerter Behandlung (über bis zu insgesamt 44 Wochen) ableitbar. Diese stützen die aus der RCT VX14-661-108 gewonnenen positiven Resultate, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Die hier zusammenfassend diskutierte Ableitung eines Zusatznutzens wird vorgenommen, obwohl aufgrund der Eigenschaft von TEZ/IVA (plus IVA), als Arzneimittel für seltene Leiden anerkannt zu sein (*orphan drug designation*), der Zusatznutzen bereits feststeht.

Über 95 % der in der Studie VX14-661-108 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Einzelstudie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CF, die heterrozygot hinsichtlich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen (Anwendungsgebiet B)	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Die Firma Vertex stellt die vorhandene Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor im Folgenden detailliert dar und bezieht die abgeleitete Einschätzung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 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 B des Nutzendossiers.

Die Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird im Folgenden im gesamten Modul 4 B zur besseren Lesbarkeit als Tezacaftor/Ivacaftor bzw. TEZ/IVA bezeichnet.

Die vorliegende Nutzenbewertung hat das Ziel, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Bei der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*orphan drug designation*) (1).

Die Nutzenbewertung für Tezacaftor/Ivacaftor umfasst zwei Indikationen, die entsprechend in Modul 4 A und Modul 4 B bearbeitet werden. Im vorliegenden Modul 4 B wird die Indikation der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren dargestellt, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen (*residual function mutation*, RF Mutation) haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T). Die Argumentation des Zusatznutzens wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der bestmöglichen symptomatischen Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) geführt.

In Modul 4 A wird die Teilindikation von Tezacaftor/Ivacaftor der jugendlichen und erwachsenen Patienten ab 12 Jahren bewertet, die an CF erkrankt und homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Patientenpopulation

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

Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Im vorliegenden Modul 4 B wird die zweite Teilpopulation der Indikation adressiert, d.h. die Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Interventionen und Vergleichstherapie

Bei der zugelassenen Intervention handelt es sich um die morgendliche Gabe der Kombinationstablette aus Tezacaftor/Ivacaftor (100 mg/150 mg) sowie einer zusätzlichen Ivacaftor-Tablette (150 mg) im Abstand von 12 Stunden. Die Gesamttagesdosis beträgt damit 100 mg/300 mg (Tezacaftor/Ivacaftor).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen. Dies folgt der Festlegung in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), welches am 09. August 2017 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2017-B-086) (2). Zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (2). Das tatsächliche Vorhandensein der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird bei der Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten

Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor ausführlich dargestellt. Die Nutzenbewertung erfolgt damit anhand des Vergleichs „Tezacaftor/Ivacaftor + BSC“ versus „Placebo + BSC“.

Endpunkte

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

Morbidität:

- absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Responderanalysen der Lungenfunktion (absolut) (FEV_1%) zu Woche 8
- relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Exazerbationen:
    - Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
    - Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
    - Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
    - Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen
    - Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Lebensqualität:

- Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Veränderung der Punktzahl des *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*-Fragebogens (CFQ-R) für Eltern/Betreuer in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8
- Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 8

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 8

- Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 8
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis Woche 24, die zum Therapieabbruch führten
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasen
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome
- Inzidenz unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse

Studientypen

Es wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet B eingeschlossen. Die Bewertung des Zusatznutzens ist dadurch direkt auf der Basis der Evidenz dieser Studie möglich.

In diesem Dossier werden zusätzlich die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie, zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse des direkten Vergleichs aus 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.

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor wird nach Studien gesucht, 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	Jugendliche und erwachsene Patienten ≥ 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T)	1	Patienten ab 12 Jahre mit zystischer Fibrose, die nicht heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und/oder auf dem zweiten Allel keine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben oder Patienten mit zystischer Fibrose mit heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen, die auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben und die < 12 Jahre alt sind oder Personen ohne CF	1
Intervention	Einmal täglich: Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg morgens und Ivacaftor 150 mg (im Abstand von 12 Stunden)	2	andere Intervention bzw. abweichende Dosierung	2
Vergleichstherapie	*Best Supportive Care* (BSC)	3	andere Vergleichstherapie	3
Endpunkte	Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt bezüglich • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglich-keit 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 8 Wochen Therapiedauer	6	kürzer als 8 Wochen Therapiedauer	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 einer Teilpopulation der Zielpopulation, d.h. der Population der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels. Die hier in Modul 4 B zu beurteilende Teilpopulation umfasst die Behandlung von zystischer Fibrose bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF Mutationen haben (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T).

Intervention:

Die Intervention entspricht dem Zulassungsstatus und dem bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels. Demnach ist täglich die orale Einnahme von Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg (morgens) plus 150 mg Ivacaftor im Abstand von 12 Stunden (q12h) vorgesehen.

Vergleichstherapie:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die bestmögliche symptomatische Therapie (*Best Supportive Care*, BSC) herangezogen. Dies entspricht der Festlegung aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA, welches am 09. August 2017 stattgefunden hat (Vorgangsnummer 2017-B-086) (2). Zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität sollen die Patienten die bestmögliche symptomatische Therapie erhalten (2). Die Nutzenbewertung erfolgt damit anhand des Vergleichs „Tezacaftor/Ivacaftor + BSC“ versus „Placebo + BSC“.

Für die Ergebnisdarstellungen in diesem Modul 4 wird zur besseren Lesbarkeit zur Bezeichnung der Studienarme jeweils die randomisierte Therapie genannt, d.h. TEZ/IVA für Tezacaftor/Ivacaftor + *Best Supportive Care* und PLA für Placebo + *Best Supportive Care*. Es wird damit im Folgenden nicht jedes Mal erneut erwähnt, dass beide Therapien jeweils zusätzlich zur bestehenden Basistherapie (BSC) verabreicht wurden, obwohl dem so war.

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 8 Wochen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet B als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen, da sie in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie als maximale Behandlungsdauer realisiert wurde und mithin die Grundlage der Zulassungsentscheidung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) bildet. Unter Berücksichtigung der Bedingungen einer Nutzenbewertung für ein Arzneimittel für seltene Leiden ist die Evidenz, die zur Zulassung geführt hat, gleichzeitig auch die Bewertungsbasis für den Zusatznutzen.

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 einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie zusammenfassend dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT, die den höheren Evidenzgrad besitzt. Aus diesem Grund wird auch keine systematische Literaturrecherche für nicht randomisierte Studien durchgeführt. Die Darstellung der nicht randomisierten Studie erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.

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 17.09.2018 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 (9) 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 (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 17.09.2018 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 Rechercheschritte. 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 einer positiven 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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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-Statements[3] 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 Studie (RCT) erfolgt entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements. Die Methodik wird in Anhang 4-E mittels der einzelnen CONSORT-Items 2b bis 14 inklusive der studienspezifischen Flussdiagramme (*Flow-Charts*) beschrieben.

Das Design und die Methodik der nicht randomisierten, einarmigen Studie, die zusätzlich und unterstützend im Dossier beschrieben wird, 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, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

---

[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.

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)
- Prozentualer Anteil des FEV_1 am erwarteten Normalwert (FEV_1%)
- Klassifikation des FEV_1% bei Baseline (<40% vs. ≥40% und <70% vs. ≥70%)
- Schweißchloridkonzentration
- Inhalation von Antibiotika in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Bronchodilatatoren in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in der Vortherapie (ja / nein)
- Inhalation von Corticosteroiden in der Vortherapie (ja / nein)
- Behandlung mit Azithromycin in der Vortherapie (ja / nein)
- Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (positiv / negativ)

Weitere Patientencharakteristika können dem Studienbericht der eingeschlossenen RCT entnommen werden. Dieser umfasst u.a. zusätzliche Parameter der Lungenfunktionsmessung sowie Angaben zur Körperstatur der Patienten.

Patientenrelevante Endpunkte:

- **Morbidität**
  - **Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**

    Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinien

der European Medicines Agency (EMA; europäische Zulassungsbehörde) für Arzneimittel bei der CF verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV_1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (10). 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) (11). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor FEV_1% als Endpunkt charakterisiert (ebenso wie die Häufigkeit von Exazerbationen sowie den BMI), der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (8).

Die Ergebnisdarstellung erfolgt anhand der absoluten sowie der relativen Veränderung (bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert bei Baseline) des FEV_1% über 8 Wochen. Berichtet wird der Mittelwert der jeweiligen Veränderungen zu Woche 4 und Woche 8 gegenüber Baseline für die jeweiligen Behandlungsperioden (TEZ/IVA bzw. PLA). Des Weiteren werden die Responderanalysen für die absoluten Veränderungen zu Woche 8 berichtet. Hierzu werden die Patienten anhand ihrer Ergebnisse mittels verschiedener Schwellenwerte (3%, 5% und 10%) in Responder bzw. Non-Responder klassifiziert.

Operationalisierung: Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* (12) 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 Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und
- die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (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 Bronchodilatatoren 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 Bronchodilatatoren 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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchug 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* (12). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Wang (13). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet.

- **Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**

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 (10). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (14). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV_1% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV_1% (14). 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 (8). 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 (3-6).

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. Berichtet wird der Mittelwert der jeweiligen Veränderungen zu Woche 4 und

Woche 8 gegenüber Baseline für die jeweiligen Behandlungsperioden (TEZ/IVA bzw. Placebo).

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

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

- **Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**

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 (15). 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 (16). Dieser Parameter wird hier supportiv verwendet, um das Ausmaß des Effekts von Tezacaftor/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.

Berichtet wird der Mittelwert der jeweiligen prozentualen Veränderungen zu Woche 4 und Woche 8 gegenüber Baseline (bezogen auf den Ausgangswert bei Baseline) für die jeweiligen Behandlungsperioden (TEZ/IVA bzw. Placebo).

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

  - **Anzahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 8 Wochen**
  - **Anzahl der Patienten mit Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
  - **Anzahl der Patienten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
  - **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**

- **Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Zeit bis zur ersten mit i. v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**

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

Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod (11, 17-20). Die Frequenz dieser pulmonalen Ereignisse korreliert mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung (11). Dabei fällt bei häufigeren Exazerbationen das FEV_1 der CF-Patienten insgesamt schneller ab (11). Für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gelten analoge Zusammenhänge (21). Zudem sind rezidivierende pulmonale Exazerbationen bei CF-Patienten mit einer erhöhten Mortalität verbunden (11, 17, 22). Eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen diente in maßgeblichen CF-Studien als klinischer Wirksamkeitsendpunkt und bildete eine Grundlage bei der Zulassung zweier pulmonalen Therapeutika bei CF (23, 24). 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 (8). Im Rahmen der Bewertung von Ivacaftor Monotherapie sowie der Erstzulassung von Lumacaftor/Ivacaftor wurden pulmonale Exazerbationen als patientenrelevant anerkannt (3-6).

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) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**
  - **Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**
  - **Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**

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 (25, 26). Auch die Fähigkeit zu arbeiten oder die Verwirklichung von Lebenszielen werden durch die CF beeinträchtigt (27, 28). Daher stellt die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation der CF dar (29). Dies wurde auch vom G-BA in früheren Bewertungen der Indikation CF zu Ivacaftor (5, 6) und Lumacaftor/Ivacaftor (3, 4) so anerkannt.

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 (29, 30). 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 (31). 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 (32-36). Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem" im CFQ-R (CFQ-R_{Resp}) wird als minimal klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinically important difference*, MCID) angegeben (37). Dieses Instrument wurde bereits als primärer Endpunkt durch Zulassungsbehörden eingesetzt und unterliegt der fortwährenden wissenschaftlichen Validierung (30, 31, 38, 39).

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 angesetzter

Messungen ausgefüllt werden. Die Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren 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 SF-12 (anhand des körperlichen und mentalen Komponentenscores) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**

Der SF-12 (*Short Form 12-Items Health Survey)* ist ein validierter generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7). Er misst anhand von 12 Fragen allgemeine Gesundheitskonzepte in acht Domänen und ist darin unspezifisch hinsichtlich des Alters, der Erkrankung oder der Behandlung. Der SF-12 ist die Kurzform des analogen, ebenfalls sehr verbreiteten SF-36. In dieser verkürzten, dadurch schneller und leichter zu komplettierenden Fassung, ermöglich es der SF-12, die vom SF-36 bekannten Summen-Scores, den körperlichen und den mentalen Komponenten-Score (*physical componenent score* (PCS) und *mental component score* (MCS)), zu reproduzieren. Es kam die revidierte Fassung des SF-12 aus dem Jahr 2000 zum Einsatz (SF-12 (v2)) (40). Wegen des Ziels des SF-12, eine verkürzte und vereinfachte Version zur Rekonstruktion des PCS und MCS des SF-36 zu sein, wurde primär die Kriterium-basierte Validität und eine hohe Korrelation zum SF-36 belegt (7, 41). Dies wurde u.a. auch in Deutschland unabhängig gezeigt (41). In einer Allgemeinpopulation wurde auch eine hohe Korrelation zum EQ-5D nachgewiesen (42). Eine generell oder spezifisch für CF gültiger minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimum clinically important difference*, MCID) wurde für den SF-12 nicht nachgewiesen, obwohl es dazu Untersuchungen bei unterschiedlichen Patientenkollektiven und Grunderkrankungen gibt.

Operationalisierung: Die Patienten sollten den SF-12 (v2) im Rahmen der Visiten zum Screening sowie jeweils zu Baseline, Woche 4 und Woche 8 jeder Behandlungsperiode ausfüllen, zusätzlich 4 Wochen nach jeder Behandlungsperiode im Rahmen eines Safety-Follow-Up. Der SF-12 musste vor dem Beginn jeglicher für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden, jedoch nach dem Ausfüllen des CFQ-R. Die Patienten füllten eine Version des SF-12 (v2) in einer für ihre Muttersprache validierten Übersetzung aus. Es werden nach dem Scoring-Algorithmus Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität.

➢ **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 8 Wochen**
- **Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen über 8 Wochen**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 8 Wochen, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse über 8 Wochen:**
  - **Erhöhte Transaminasenwerte**
  - **Respiratorische Symptome**
  - **Respiratorische Ereignisse**
- **Anzahl der Patienten mit den am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignissen - für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten – nach SOC über 8 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

Als häufigste unerwünschte Ereignisse werden diejenigen SOC berichtet, deren Häufigkeit in mindestens einem Studienarm ≥ 5% beträgt.

Es werden alle Ereignisse berichtet und analysiert, die im Studienverlauf (jeweils gesamte Behandlungsperiode von 8 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 (43) 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. Geringfügige Abweichungen zu den Ergebnissen im Studienbericht können hierbei auftreten, da für die Zusatzanalysen im Rahmen der Dossiererstellung die Behandlungsperioden mit der Ivacaftor Monotherapie explizit unberücksichtigt bleiben, während sie in den Darstellungen im Studienbericht mit in die Modellierung einfließen.

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.

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 Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] 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.

Da nur eine RCT zur Verfügung steht, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 Subgruppen wurden analysiert:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- FEV_1% bei Baseline (< 70% / ≥ 70%)
- FEV_1% bei Baseline (< 40% / ≥ 40%)
- Typ der RF-Mutation (Klasse V versus Klasse II bis IV)
- Region (Nordamerika / Europa)
- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden (ja / nein)
- Vorangegangene Einnahme von Azithromycin (ja / nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (positiv / negativ)

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „Alter“ und „FEV_1% bei Baseline“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Letzterer 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.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (43).

Aus dieser Anforderung ergibt sich, dass keine Subgruppenanalysen für die Mortalität (es liegen keine Ereignisse vor) und für den CFQ-R für Eltern/Betreuer (Patientenanzahl pro Subgruppe zu klein) durchgeführt wurden und daher auch nicht dargestellt werden.

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 möglich[7]. 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 ist[11].

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 untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

[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. Lühmann, D. Boulkhemair, 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.*

- *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.*

Da für Anwendungsgebiet B eine direkt vergleichende RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) vorlag, war es nicht notwendig, einen indirekten Vergleich durchzuführen.

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**
VX14-661-108	ja	ja	abgeschlossen	8 Wochen Behandlungsdauer je Behandlungsarm (Cross-Over Studie)	Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor 150 mg im Abstand von 12 Stunden (abends) Placebo oral q12h

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.

Die Angaben in Tabelle 4-5 entsprechen dem Stand per 17.09.2018, dem Datum der Durchführung der systematischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor für das hier relevante Anwendungsgebiet B.

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.

Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- / Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen n = ...
Studien n = ...

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)**
VX14-661-108	clinicaltrials.gov (44) ICTRP (45) Pharmnet.Bund (46)	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 Angaben in Tabelle 4-7 entsprechen dem Stand per 17.09.2018, dem Datum der Durchführung der der Recherche in Studienregistern zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tezacaftor/Ivacaftor für das hier relevante Anwendungsgebiet B.

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 Zwischenzeilen-überschriften 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])**
VX14-661-108	ja	ja	nein	ja (47)	ja (44-46)	ja (48)

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** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
VX14-661-108	RCT, doppelblind, cross-over-Design, zwei Behandlungs-Perioden	Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von ≥ 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation und einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens	• Tezacaftor 100 mg oral / Ivacaftor 150 mg oral qd (morgens) zuzüglich Ivacaftor 150 mg oral im Abstand von 12 Stunden (abends) • Placebo oral q12h jeweils zusätzlich zu Best Supportive Care Zwei Sequenz-Gruppen: TEZ/IVA → Placebo und Placebo → TEZ/IVA. Patienten im FAS: TEZ/IVA: In Periode 1: n=80, in Periode 2: n=78. Placebo: In Periode 1: n=80, in Periode 2: n=81. Damit stehen im FAS insgesamt jeweils 161 Patienten mit	Run-in: 4 Wochen; Behandlung: je Periode 8 Wochen, Wash-out Periode zwischen den Behandlungen: 8 Wochen. Die zweite Behandlungs-Periode wird gefolgt von einer Safety-follow-up-Visite nach 4 Wochen	Nordamerika (USA, Kanada) und Europa (Deutschland, Italien, Frankreich, UK, Niederlande, Belgien – hierzu auch Australien und Israel mit je 1 Patienten gezählt) 3/2015 – 2/2017	primärer Endpunkt: absolute Veränderung des FEV_1% sekundäre und weitere Endpunkte: relative Veränderung des FEV_1% Pulmonale Exazerbationen (Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten) Veränderung des BMI, BMI z-Score, Gewicht, Größe, Schweißchloridkonzen-tration CFQ-R: Veränderung der Domäne „Atmungssystem“ sowie aller anderen Domänen des CFQ-R Veränderung des SF-12 (MCS, PCS) Unerwünschte Ereignisse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Therapieabbrüche aufgrund von

	Behandlungs-episoden für TEZ/IVA bzw. Placebo zur Auswertung zur Verfügung. (Anmerkung: In der Studie war als dritte Behandlungsoption auch noch die Gruppe „Ivacaftor 150mg qd“ enthalten. Auf die Darstellung dieser Behandlungs-Gruppe wird im Design und in den Ergebnissen verzichtet, da sie nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung ist.		unerwünschten Ereignissen Mortalität
Abkürzungen: TEZ = Tezacaftor, IVA = Ivacaftor, BMI = Body Mass Index; CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, FAS = *full analysis set*, FEV_1 = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden, qd = einmal täglich, SF-12 = 12-Item Short Form Health Survey, MCS = Mental Component Score, PCS = Physical Component Score			

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

Studie	**TEZ/IVA + BSC**	**Placebo + BSC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
VX14-661-108	morgens 1 Tablette TEZ/IVA 100 mg/150 mg, sowie 1 Tablette IVA 150 mg im Abstand von 12 Stunden (d.h. abends) zusätzlich zu *Best Supportive Care*	Placebo, oral q12h zusätzlich zu *Best Supportive Care*	Behandlungsdauer: 8 Wochen Beibehaltung der Vortherapie
Abkürzungen: TEZ/IVA + BSC = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, Placebo + BSC = Placebo + Best Supportive Care, qd = täglich, q12h = zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden			

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

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=83	**Periode 1 Placebo N=80**
Geschlecht, n (%)		
männlich	35 (42,2)	34 (42,5)
weiblich	48 (57,8)	46 (57,5)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	35,6 ± 13,5	32,6 ± 13,9
< 18 Jahre [n (%)]	11 (13,3)	11 (13,8)
≥ 18 Jahre [n (%)]	72 (86,7)	69 (86,3)
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m^2]	21,0 ± 3,0	21,1 ± 2,9
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	80 (96,4)	77 (96,3)
schwarz/afroamerikanisch	2 (2,4)	1 (1,3)
andere	0 (0,0)	1 (1,3)
nicht erfasst	0 (0,0)	1 (1,3)
Ethnie, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (1,2)	4 (5,0)
andere	82 (98,8)	75 (93,8)
nicht erfasst	0 (0,0)	1 (1,3)
Region, n (%)		

Nordamerika	45 (54,2)	39 (48,8)
Europa[a]	38 (45,8)	41 (51,3)
Art der *residual function*-Mutation		
Klasse V	50 (60,2)	48 (60,0)
Klasse II bis IV	31 (39,8)	32 (40,0)
Patienten mit Pankreasinsuffizienz bei Baseline, n (%)		
ja	11 (13,3)	11 (13,8)
nein	60 (72,3)	56 (70,0)
FEV_1 %, Mittelwert ± SD [%]	61,8 ± 14,9	62,1 ± 14,0
FEV_1 % zu Baseline, n (%)		
< 40%	8 (9,6)	6 (7,5)
≥ 40%	75 (90,4)	74 (92,5)
< 70%	56 (67,5)	54 (67,4)
≥ 70%	27 (32,5)	26 (32,6)
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m^2]	23,61 ± 4,63	24,56 ± 5,04
CFQ-R Domäne „Atmungssystem“, Mittelwert ± SD	66,5 ± 17,9	67,8 ± 17,5
Schweißchlorid-Konzentration, Mittelwert ± SD [mmol/l]	64,1 ± 28,9	70,7 ± 24,0
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie, n (%)		
ja	26 (31,3)	23 (28,8)
nein	57 (68,7)	57 (71,2)
Inhalation von Bronchodilatatoren in Vortherapie, n (%)		
ja	74 (89,2)	71 (88,8)
nein	9 (10,8)	9 (11,2)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie, n (%)		
ja	43 (51,8)	39 (48,8)
nein	40 (48,2)	41 (51,2)
Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie, n (%)		
ja	50 (60,2)	45 (56,3)
nein	31 (39,8)	35 (43,7)
Frühere Behandlung mit Azithromycin, n (%)		
ja	32 (38,6)	38 (47,5)
nein	49 (61,4)	42 (52,5)
Pseudomonas aeruginosa Kolonisation innerhalb von 2 Jahren vor Screening, n (%)		
positiv	52 (62,7)	48 (60,0)
negativ	29 (37,3)	32 (40,0)

[a] Patienten aus Israel und Australien (je ein Patient) wurden zu Europa gezählt.

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.

Von den Patientencharakteristika her gibt es eine gute Vergleichbarkeit mit den zu erwartenden Charakteristika der Patienten im Anwendungsgebiet B im deutschen Versorgungsalltag. Da die Studie zu ca. 50 % jeweils in Europa und Nordamamerika durchgeführt wurde und zudem mehr als 95 % der Studienpatienten kaukasischer Abstammung sind, kann von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Es soll noch darauf hingewiesen werden, dass in die Studie auch Patienten mit drei CFTR-Mutationen eingeschlossen werden konnten, die nicht von der Inddikation umfasst sind (das sind D110H, E831X und R347H). Insgeamt waren 6 der 244 Studienpatienten davon betroffen. Damit sind maximal 2,5 % der Studienpatienten nicht von der Indikation umfasst. Da es sich bei der Studie um ein Zwei-Perioden Crossover-Design mit drei Behandlungen handelt - wodurch es sechs Behandlungs-Sequenzgruppen gab – ist der Anteil der für die Bewertung relevanten Patienten ausserhalb der Indikation höchstwahrscheinlich noch geringer als 2,5 %, jedoch liegen darüber keine genaueren Angaben der hier einfließenden 161 Studienpatienten vor. Wegen dieses sehr geringen Anteils der Patienten außerhalb der Indikation kann die Studie jedoch in ihrer Gesamtheit (für die hier relevanten Behandlungen) für die Bewertung des Zusatznutzens entsprechend der Teilindikation im vorliegenden Modul 4 B - wie im Folgenden dargestellt - herangezogen werden.

Im Folgenden sind in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 die Anzahl der jeweiligen Patienten dargestellt, die zu Studienbeginn (Baseline) sowie während des Studienverlaufs begleitend Antibiotika, Physiotherapie und inhalative Medikation erhalten haben.

Tabelle 4-12: Antibiotika als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=84	**Periode 1 Placebo N=81**
Antibiotika insgesamt		
laufende Antibiotikatherapie zu Studienbeginn		
ja	49 (58,3)	52 (64,2)
nein	35 (41,7)	29 (35,8)
Antibiotikatherapie während der Studie		
von allen Patienten:		
ja	59 (70,2)	73 (90,1)
nein	25 (29,8)	8 (9,9)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen:		
ja	10 (28,6)	21 (72,4)

i.v. Antibiotika		
laufende i.v. Antibiotikatherapie zu Studienbeginn		
ja	0 (0,0)	0 (0,0)
nein	84 (100,0)	81 (100,0)
i.v. Antibiotikatherapie während der Studie		
von allen Patienten:		
ja	7 (8,3)	10 (12,3)
nein	77 (91,7)	71 (87,7)
von Patienten, die zu Studienbeginn keine Antibiotika bekamen:		
ja	0 (0,0)	1 (3,4)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (49)

Tabelle 4-13: Physiotherapie als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=84	**Periode 1 Placebo N=81**
laufende Physiotherapie zu Studienbeginn		
ja	44 (52,4)	44 (54,3)
nein	40 (47,6)	37 (45,7)
Patienten, die Physiotherapie während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (2,9)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (49)

Tabelle 4-14: Inhalative Medikation als Vor- bzw. Begleittherapie während der Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [Safety Set]

	Studie VX14-661-108	
	Periode 1 TEZ/IVA N=84	**Periode 1 Placebo N=81**
inhalative Medikation insgesamt		
laufende inhalative Medikation zu Studienbeginn		
ja	79 (94,0)	80 (98,8)
nein	5 (6,0)	1 (1,2)
Patienten, die inhalative Medikation während der Studie neu begonnen		

haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (100,0)
Mukolytika		
laufende Mukolytika zu Studienbeginn ja nein	 65 (77,4) 19 (22,6)	 64 (79,0) 17 (21,0)
Patienten, die Mukolytika während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	3 (17,6)
Bronchodilatatoren		
laufende Bronchodilatation zu Studienbeginn ja nein	 75 (89,3) 9 (10,7)	 72 (88,9) 9 (11,1)
Patienten, die Bronchodilatation während der Studie neu begonnen haben (von denjenigen, die zu Studienbeginn keine bekamen)	0 (0,0)	1 (11,1)

Quelle: Zusatzanalysen zur Begleittherapie (49)

Die vorstehenden Detaildarstellungen zur bestehenden Therapie zu Studienbeginn (Baseline) und als Begleittherapie im Studienverlauf belegen, dass in der Studie VX14-661-108 Patienten eingeschlossen wurden, die einen ausgeprägten Bedarf an den wichtigsten Medikamenten hatten, die wesentliche Bestandteile der *Best Supportive Therapie* (BSC) bei CF sind. Dargestellt wurden Antibiotikagaben (unterschieden nach genereller Antibiotikagabe und i.v. Antibiotika), Anwendungen von Physiotherapie und inhalative Medikamente (unterschieden nach Mukolytika und Bronchodilatatoren). Das Ausmaß dieser Vor- und Begleitmedikation kann zur Charakterisierung des Schweregrades dieser Patienten herangezogen werden. Gleichzeitig belegen die Ergebnisse, dass bezüglich dieser Komponenten der zVT, trotz bereits überwiegender Anwendung bei Baseline, im Studienverlauf Anpassungen vorgenommen werden konnten und somit dem individuellen medizinischen Bedarf entsprochen wurde. Damit ist das Vorhandensein von BSC als der zVT für die Nutzenbewertung in der Studie VX14-661-108 gut belegt.

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 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VX14-661-108	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen vorab von Vertex computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX14-661-108 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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	untersucht in Studie VX14-661-108
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8	ja
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8	ja
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8	ja
Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) – Mittelwert zu Woche	ja

4 und Woche 8	
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8	ja
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8	ja
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8	ja
Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8	ja
Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8	ja
Mortalität bis Woche 8	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome	ja
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse	ja
Darstellung aller Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten nach *System Organ Class* (SOC)	ja

4.3.1.3.1 Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – 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 4-17: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Studie	**Operationalisierung**
VX14-661-108	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 (Periode 1) vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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 (Periode 1) vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchdilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Falls spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung erfolgen sollten (Wochen 1, 2, 17 und 18) nach der Bronchodilatation durchgeführt wurden, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie am jeweiligen Tag ausgesetzt werden. ▪ 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 (12). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (50) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (13). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des FEV_1% von Baseline zum Mittelwert der Messungen zu Woche 4 und Woche 8 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline FEV_1% (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der

	Kovarianzmatrix wurde mit „*Compound Symmetry*“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**MMRM[a]-Analyse**		
	Baseline		**Woche 8**					
VX14-661-108	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]** **Mittelwert ± SE**	**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
TEZ/IVA **PLA**	161 161	62,15 ± 14,74 62,22 ± 14,28	156 153	68,90 ± 16,18 61,56 ± 14,36	6,69 ± 7,03 -0,37 ± 6,58	159 160	6,38 ± 0,48 -0,28 ± 0,47	6,668 [5,491;7,844] p<0,0001

Quellen: Tab. 05 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Die FEV_1%-Werte steigen - bei sehr guter Vergleichbarkeit zu Baseline - unter Behandlung mit TEZ/IVA über 8 Wochen Behandlungsdauer um ca. 6,7 % an, während sie bei Placebo-Behandlung geringfügig abfallen bzw. praktisch unverändert bleiben. Der aus dem MMRM abgeleitete Behandlungseffekt für TEZ/IVA hinsichtlich des Mittelwerts aus Woche 4 und Woche 8 versus Baseline ergibt eine deutliche mittlere Verbesserung um 6,67 % im Vergleich zu Placebo, die statistisch signifikant ist. Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse auch zu beachten, dass sich die Patienten im TEZ/IVA-Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern (was auch statistisch signifikant ist), im Placebo-Arm hingegen nicht. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja ihrerseits bereits einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde.

Weiterhin stellt eine mittlere Zunahme im absoluten FEV_1% von 6,7 Prozentpunkten (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) – unter zusätzlicher Beachtung der relativ kurzen Behandlungsdauer - ein sehr positives Ergebnis für die Patienten dar. Die klinische Bedeutung dieser mittleren Verbesserung wird in den nachfolgenden Responderanalysen der Änderungen des FEV_1% verdeutlicht. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) wurde FEV_1% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert, die hier präsentierten Ergebnisse sind daher als 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.2 Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8

Studie	**Operationalisierung**
VX14-661-108	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 (Periode 1) vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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 (Periode 1) vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchdilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Falls spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung erfolgen sollten (Wochen 1, 2, 17 und 18) nach der Bronchodilatation durchgeführt wurden, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie am jeweiligen Tag ausgesetzt werden. ▪ 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 (12). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (50) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (13). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. In diesem Abschnitt werden die Responderraten für mehrere Schwellenwerte ermittelt. Ein Patient ist demnach ein Responder, wenn sich sein FEV_1 um mindestens den angegebenen Schwellenwert zu Woche 8 gegenüber Baseline verbessert hat. Folgende drei Schwellenwerte werden verwendet: ▪ < 3% vs. ≥ 3% ▪ < 5% vs. ≥ 5% ▪ < 10% vs. ≥ 10%

	Diese Schwellenwerte werden wie angegeben zur Ermittlung der Responderraten auf die absoluten FEV_1-Änderungen angewandt. Als Effektschätzer werden jeweils das relative Risiko, das Odds Ratio und die Risikodifferenz angegeben. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline FEV_1% (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 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**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 3% vs. ≥ 3%					
VX14-661-108	161	161	104 (64,6)	38 (23,6)	2,71 [2,01;3,67], p<0,0001 11,59 [4,35;30,85], p<0,0001 41,1% [31,3%;51,0%], p<0,0001
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%					
VX14-661-108	161	161	82 (50,9)	23 (14,3)	3,58 [2,38;5,39], p<0,0001 46,97 [5,55;397,09], p=0,0006 36,7% [27,2%;46,1%], p<0,001
Absolute Veränderungen Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%					
VX14-661-108	161	161	41 (25,5)	6 (3,7)	6,91 [3,01;15,85], p<0,0001 133,38 [4,59;3878,72], p=0,005 21,8% [14,3%;29,2%], p<0,0001

Quelle: Tab. 06 in den Zusatzanalysen

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

Die Responderanalysen bezüglich unterschiedlicher Schwellenwerte der absoluten Verbesserung des FEV_1% (3 %, 5 % oder 10 %) zeigen einen deutlichen Vorteil für die Behandlung mit TEZ/IVA gegenüber Placebo. Dieser Vorteil ist hinsichtlich der Effektstärke im RR je nach verwendetem Schwellenwert unterschiedlich stark ausgeprägt, wobei er bei Verbesserungen um mindestens 10 % am stärksten ist (RR = 6,91). Für alle drei verwendeten Schwellenwerte sind die Effekte zugunsten von TEZ/IVA statistisch signifikant. Besonders hervorzuheben ist, dass über 50 % der Patienten unter TEZ/IVA eine Verbesserung von mindestens 5 % FEV_1% erreichen (unter Placebo sind es nur knapp 15 %) und ca. ein Viertel aller Patienten unter TEZ/IVA sogar Verbesserungen von mindestens 10 % erfahren, was unter Placebo nur bei knapp 4% der Patienten eintritt. Eine Verbesserung von mindestens 5 % und umso mehr von mindestens 10 %, die jeweils bereits nach 8 Wochen Behandlung erreicht werden, sind definitiv vom Patienten subjektiv als Verbesserung erfahrbar. Dies wird durch sehr konsistente und überzeugende Effekte hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels des CFQ-R und des SF-12) nachdrücklich bestätigt.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3 Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Studie	**Operationalisierung**
VX14-661-108	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung gemäß folgender Vorgaben erfolgen: ▪ Falls die spirometrische Untersuchung des Patienten an Tag 1 (Periode 1) vor der Bronchodilatation stattfand, der Patient aber an einer der nachfolgenden Visiten vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren 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 (Periode 1) vergessen hatte, die Anwendung seiner Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchdilatation durchgeführt werden, und auch alle folgenden spirometrischen Untersuchungen sollten jeweils nach Bronchodilatation stattfinden. ▪ Falls spirometrische Erhebungen, die nach der Dosierung erfolgen sollten (Wochen 1, 2, 17 und 18) nach der Bronchodilatation durchgeführt wurden, sollte eine weitere Bronchodilatation bis zum Ende der 4-Stunden Spirometrie am jeweiligen Tag ausgesetzt werden. ▪ 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 (12). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (50) 1 bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (13). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. In diesem Abschnitt wird die relative Veränderung des FEV_1% von Baseline zum Mittelwert der Messungen zu Woche 4 und Woche 8 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline FEV_1% (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der

	Kovarianzmatrix wurde mit „*Compound Symmetry*“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**MMRM[a]-Analyse**		
	Baseline		**Woche 8**					
VX14-661-108	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere relative Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittlere relative Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]** **Mittelwert ± SE**	**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
TEZ/IVA **PLA**	161 161	62,15 ± 14,74 62,22 ± 14,28	156 153	68,90 ± 16,18 61,56 ± 14,36	11,40 ± 12,86 -0,20 ± 10,88	159 160	11,04 ± 0,80 -0,12 ± 0,80	11,157 [9,152;13,161] p<0,0001

Quellen: Tab. 07 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren relativen Änderungen

Die FEV_1%-Werte steigen – bei sehr guter Vergleichbarkeit zu Baseline - unter Behandlung mit TEZ/IVA über 8 Wochen Behandlungsdauer relativ zu Baseline um statistisch signifikante ca. 11,4 % an, während sie bei Placebo-Behandlung geringfügig abfallen bzw. praktisch unverändert bleiben (Änderung nicht statistisch signifikant). Der aus dem MMRM abgeleitete Behandlungseffekt für TEZ/IVA hinsichtlich des Mittelwerts aus Woche 4 und Woche 8 versus Baseline ergibt eine deutliche mittlere relative Verbesserung um 11,16 % im Vergleich zu Placebo, die statistisch signifikant ist. Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten, dass sich die Patienten im TEZ/IVA -Arm gegenüber ihrem Ausgangswert im Mittel verbessern (was auch statistisch signifikant ist), im Placebo-Arm hingegen nicht. Insofern wird ein echter Behandlungserfolg gezeigt und nicht nur eine relativ zu Placebo (bzw. dem natürlichen Krankheitsverlauf) „verzögerte Verschlechterung“, die ja ihrerseits bereits einen Therapieerfolg angesichts der Progredienz der Verschlechterung der Lungenfunktion bei CF darstellen würde.

Weiterhin stellt eine mittlere relative Zunahme des FEV_1% von mehr als 11 % unter TEZ/IVA-Behandlung (im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu BSC) – unter zusätzlicher Beachtung der relativ kurzen Behandlungsdauer - ein sehr positives Ergebnis für die Patienten dar. Die klinische Bedeutung dieser mittleren relativen Verbesserung wurde bereits anhand Responderanalysen der absoluten Änderungen des FEV_1% verdeutlicht. In einer Untersuchung von Liou et al. (2001) wurde FEV_1% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert, die hier präsentierten Ergebnisse sind daher als in hohem Maße als patientenrelevant einzustufen. Der Schwerpunkt der Interpretation für diese Nutzenbewertung liegt eindeutig auf der absoluten Änderung des FEV_1% versus Baseline und der dazu vorgelegten Responderanalysen. Die relativen FEV_1%-Änderungen hingegen sollen nicht separat dafür herangezogen werden, sie stützen jedoch die Ergebnisse zur absoluten Änderung.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer gemessen. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$ In diesem Abschnitt wird die absolute Veränderung des BMI von Baseline zum Mittelwert der Messungen zu Woche 4 und Woche 8 dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline-BMI (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „*Compound Symmetry*“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet. 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (BMI) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**MMRM[a]-Analyse**		
	Baseline		**Woche 8**					
VX14-661-108	**N**	**Mittelwert ± SD [kg/m²]**	**N**	**Mittelwert ± SD [kg/m²]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [kg/m²]**	**N**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [kg/m²]** **Mittelwert ± SE**	**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
TEZ/IVA **PLA**	161 161	24,06 ± 4,74 24,63 ± 5,41	158 160	24,34 ± 4,90 24,84 ± 5,59	0,34 ± 0,96 0,18 ± 0,81	160 161	0,34 ± 0,06 0,18 ± 0,06	0,155 [-0,001;0,311] p=0,0519

Quellen: Tab. 09 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline BMI; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry mit unterschiedlichen Struktur-Parametern für Behandlungsperioden
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Im TEZ/IVA-Arm steigen die Werte des BMI im Durchschnitt bis Woche 8 um ca. 0,34 kg/m^2 an, im Placebo-Arm ist der Anstieg mit 0,18 kg/m^2 geringer ausgeprägt. Die adjustierte Differenz der mittleren Änderungen liegt bei 0,15 kg/m^2. Dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant. Da der BMI bei Baseline mit im Mittel 24 kg/m^2 für dieses Patientenkollektiv im Normbereich liegt, ist eine statistisch signifikante Erhöhung im Studienverlauf auch nicht zu erwarten.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.5 Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Zu Baseline (wenn nicht bereits ausreichend in der Patientenakte dokumentiert) sowie zu Tag 1, Woche 4 und Woche 8 jeder Behandlungsperiode 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 Schweißchlorid-Konzentration von Baseline zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 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. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**MMRM[a]-Analyse**		
	Baseline		**Woche 8**					
VX14-661-108	**N**	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**N**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]** **Mittelwert ± SE**	**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
TEZ/IVA **PLA**	158 157	66,99 ± 26,81 70,12 ± 25,73	149 147	59,97 ± 29,03 71,72 ± 25,25	-8,94 ± 13,15 0,43 ± 11,11	151 151	-9,60 ± 0,99 -0,31 ± 0,99	-9,287 [-11,824;-6,751] p<0,0001

Quellen: Tab. 08 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline Schweißchlorid; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Die Schweißchlorid-Konzentration fällt – bei guter Vergleichbarkeit zu Baseline - unter Behandlung mit TEZ/IVA über 8 Wochen Behandlungsdauer um statistisch signifikante 9,6 mmol/l ab, während sie bei Placebo-Behandlung geringfügig abfällt bzw. praktisch unverändert bleibt (keine statistisch signifikante Veränderung). Der aus dem MMRM abgeleitete Behandlungseffekt für TEZ/IVA hinsichtlich des Mittelwerts aus Woche 4 und Woche 8 versus Baseline ergibt eine deutliche mittlere Verbesserung um 9,29 mmol/l im Vergleich zu Placebo, die statistisch signifikant ist.

Diese Veränderung belegt das kausale Wirkprinzip von TEZ/IVA bei den Patienten im Anwendungsgebiet B. Da im Kollektiv der Patienten mit RF der mittlere Baseline-Wert des Schweißchlorids bei knapp 70 mmol/l lag und im Bereich unter 60 mmol/l von einer grenzwertigen Erhöhung des Schweißchlorids spricht, ist eine Senkung um ca. 10 mmol/l (versus Placebo) nach nur 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA auf einen mittleren Wert um die 60 mmol/l ein Indiz für eine deutliche Reduktion dieses diagnostischen Markers für CF auf mittlere Werte, die nur noch grenzwertigen Anlass zu einer CF-Diagnose geben würden (obwohl selbstverständlich die Diagnose für die Patienten der Zielpopulation auch genetisch gesichert ist).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.6 Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	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 Anteile der Patienten mit • mind. einer pulmonalen Exazerbation • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendigem Krankenhausaufenthalt inklusive der entsprechenden Effektschätzer (RR, OR, RD) dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline-FEV_1% (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 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**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
jedwede pulmonale Exazerbation					
VX14-661-108	161	161	11 (6,8)	19 (11,8)	0,58 [0,29;1,16], p=0,1220 0,51 [0,22;1,19], p=0,1167 -6,78% [-13,9%;0,3%], p=0,0617
pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe					
VX14-661-108	161	161	4 (2,5)	9 (5,6)	0,43 [0,14;1,37], p=0,1536 0,40 [0,12;1,37], p=0,1451 -4,56% [-12,6%;3,5%], p=0,2691
pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung					
VX14-661-108	161	161	3 (1,9)	5 (3,1)	0,60 [0,15;2,49], p=0,4849 0,58 [0,14;2,51], p=0,4670 -3,03% [-13,2%;7,2%], p=0,5608

Quelle: Tab. 10 in den Zusatzanalysen

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

Sowohl für jedwede pulmonale Exazerbationen als auch für die definitiv schwereren pulmonalen Exazerbationen, die eine Therapie mit i.v. Antibiotika bzw. eine Krankenhauseinweisung erforderlich machen, ist das Risiko für das Auftreten unter TEZ/IVA sehr deutlich geringer als unter Placebo, so dass das RR zwischen ca. 0,4 und 0,6 liegt. Aufgrund des im Behandlungszeitraum von 8 Wochen jedoch sehr geringen Gesamtrisikos für pulmonale Exazerbationen (für alle der dargestellten drei Kategorien) erreichen diese Reduktionen gemessen mit dem RR jeweils keine statistische Signifikanz. Insgesamt ergibt sich aus dieser Evidenz jedoch ein sehr deutlicher Trend, dass selbst über relativ kurze Behandlungszeiträume TEZ/IVA in der Lage ist (zuzüglich zu BSC) die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen deutlich zu reduzieren und dies speziell und im gleichen Ausmaß auch für die besonders schweren Exazerbationen, die zu Krankenhauseinweisungen führen bzw. eine Behandlung mit i.v. Antibiotika erforderlich machen. Dieser hier gezeigte Trend sollte anhand größerer Patientenzahlen und/oder längerer Behandlungsdauer auch belegt werden können.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.7 Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	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 *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV_1% als feste Effekte, sowie Patient als zufälliger Effekt im Modell). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 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**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 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 [Tage]** **Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio[a] TEZ/IVA vs. PLA** **HR [95%-KI] p-Wert**
VX14-661-108	TEZ/IVA PLA	161 161	11 (6,8) 19 (11,8)	NA [NA - NA] NA [NA - NA]	0,543 [0,256 - 1,147] p=0,110

Quellen: Tabelle 12 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

[a] Cox PH-Regression: mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV_1% als feste Effekte, sowie Patient als zufälliger Effekt

Aufgrund der insgesamt über den Behandlungszeitraum von 8 Wochen sehr seltenen Exazerbations-Ereignisse wird der Median bei weitem nicht erreicht und ist daher auch nicht schätzbar. Es können jedoch die Wahrscheinlichkeiten angegeben werden, 8 Wochen ereignisfrei zu bleiben: diese betragen 96,3 % unter TEZ/IVA und 90,5 % unter Placebo. Damit wird der Trend zu später (und seltener) auftretenden pulmonalen Exazerbationen deutlich, der sich auch aus der Anschauung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 2) ergibt, bei denen die Kurve für Placebo über die gesamte Behandlungszeit von 8 Wochen durchgängig unter der Kurve für TEZ/IVA liegt. Das Hazard-Ratio beträgt (gerundet) 0,54 und zeigt damit ebenfalls sehr deutlich einen Trend zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo an, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation für beide Therapiearme (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.8 Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	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 *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV_1% als feste Effekte). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 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**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 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 [Tage]** **Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio[a] TEZ/IVA vs. PLA** **HR [95%-KI] p-Wert**
VX14-661-108	TEZ/IVA	161	4 (2,5)	NA [NA - NA]	0,407 [0,124 - 1,335]
	PLA	161	9 (5,6)	NA [NA - NA]	p=0,138

Quellen: Tabelle 16 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

[a] Cox PH-Regression: mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV_1% als feste Effekte

Aufgrund der insgesamt über den Behandlungszeitraum von 8 Wochen sehr seltenen Exazerbations-Ereignisse wird der Median bei weitem nicht erreicht und ist daher auch nicht schätzbar. Es können jedoch die Wahrscheinlichkeiten angegeben werden, 8 Wochen ereignisfrei zu bleiben: diese betragen 99,4 % unter TEZ/IVA und 94,8 % unter Placebo. Damit wird der Trend zu später (und seltener) auftretenden pulmonalen Exazerbationen deutlich, der sich auch aus der Anschauung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 3) ergibt, bei denen die Kurve für Placebo über die gesamte Behandlungszeit von 8 Wochen durchgängig unter der Kurve für TEZ/IVA liegt. Das Hazard-Ratio beträgt (gerundet) 0,41 und zeigt damit ebenfalls sehr deutlich einen Trend zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo an, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation für beide Therapiearme (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9 Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 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 4-41: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	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 *Hazard Ratios* als Effektschätzer angegeben, die mittels eines Cox-PH Modells bestimmt werden (mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV_1% als feste Effekte, sowie Patient als zufälliger Effekt im Modell). Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 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**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität: Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 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 [Tage]** **Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio[a] TEZ/IVA vs. PLA** **HR [95%-KI] p-Wert**
VX14-661-108	TEZ/IVA	161	3 (1,9)	NA [NA - NA]	0,577 [0,136 - 2,441]
	PLA	161	5 (3,1)	NA [NA - NA]	p=0,455

Quellen: Tabelle 14 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

[a] Cox PH-Regression: mit Behandlung, Periode und Baseline-FEV_1% als feste Effekte

Aufgrund der insgesamt über den Behandlungszeitraum von 8 Wochen sehr seltenen Exazerbations-Ereignisse wird der Median bei weitem nicht erreicht und ist daher auch nicht schätzbar. Es können jedoch die Wahrscheinlichkeiten angegeben werden, 8 Wochen ereignisfrei zu bleiben: diese betragen 99,4 % unter TEZ/IVA und 97,5 % unter Placebo. Damit wird der Trend zu später (und seltener) auftretenden pulmonalen Exazerbationen deutlich, der sich auch aus der Anschauung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4) ergibt, bei denen die Kurve für Placebo über die gesamte Behandlungszeit von 8 Wochen durchgängig unter der Kurve für TEZ/IVA liegt. Das Hazard-Ratio beträgt (gerundet) 0,58 und zeigt damit ebenfalls sehr deutlich einen Trend zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo an, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Nachfolgende Grafik zeigt die Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation für beide Therapiearme (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.10 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8

Studie	**Operationalisierung**
VX14-661-108	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 und 8 (jeder Behandlungsperiode) in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene" zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus, die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt: 9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und 3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, 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 „Atmungssystem" (respiratorische Symptome) dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt. Die Ergebnisse der weiteren Domänen des CFQ-R für diese Patienten sowie die Ergebnisse der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer werden anschließend in den nächsten Abschnitten dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline CFQ-R „Atmungssystem" (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „*Compound Symmetry*" vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet. <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 . Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem" des CFQ-R. Die Responderanalyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline CFQ-R „Atmungssystem" (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines

	carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Alle Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

* Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Version für Jugendliche und Erwachsene (ab 14 Jahren) enthalten.

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8 – RCT 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**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**MMRM[a]-Analyse**		
	Baseline		**Woche 8**				**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8**	
VX14-661-108	**N**	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SE**	**Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
TEZ/IVA **PLA**	161 161	68,20 ± 17,51 68,75 ± 18,29	161 159	78,02 ± 16,81 66,64 ± 19,88	9,82 ± 16,79 -2,35 ± 17,29	161 160	9,91 ± 1,01 -0,90 ± 1,01	10,816 [8,303;13,323] p<0,0001

Quellen: Tab. 01 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline CFQ-R "Atmungssystem"; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren relativen Änderungen

Die Verbesserung unter Behandlung mit TEZ/IVA führt zu einer Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R um 10,8 Punkte versus Placebo. Diese sehr ausgeprägte Verbesserung ist auch statistisch signifikant (p<0,0001). Die Patienten im Placebo-Arm verschlechtern sich über 8 Wochen im Mittel um einen Punkt. Es ist besonders hervorzuheben, dass diese deutliche Verbesserung bereits nach 8 Wochen Behandlungsdauer erreicht wurde. In der folgenden Responderanalyse wird gezeigt, dass diese Veränderung bei Anwendung der anerkannten MCID für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R auch klinisch bedeutsam ist.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R – Responderanalyse zu Woche 8 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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	161	161	111 (68,9)	56 (34,8)	1,87 [1,48;2,35], p<0,0001 7,12 [3,13;16,19], p<0,0001 32,7% [22,7%;42,6%], p<0,0001

Quelle: Tab. 02 in den Zusatzanalysen

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

Die Responderanalysen bestätigen das sehr positive Ergebnis zugunsten von TEZ/IVA der obigen Auswertung der mittleren Veränderung. Die Responseraten sind im TEZ/IVA-Arm mit ca. 69 % deutlich höher als unter Placebo (ca. 35 %). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA. Da der Unterschied von mindestens 4 Punkten als MCID validiert ist, belegen diese Ergebnisse sehr konsistent die klinische Relevanz der gezeigten deutlichen Verbesserung der Lebensqualität (bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R).

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.11 Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – 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 den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 und 8 (jeder Behandlungsperiode) in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus, die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt: 9 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Rollenfunktion*, Vitalität*, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung*) und 3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, 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 nicht-respiratorischen Domänen dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt. Die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) sind im vorherigen Abschnitt beschrieben worden, die der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer werden im nächsten Abschnitt dargestellt. Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline CFQ-R für die jeweilige Domäne (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „*Compound Symmetry*“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet. Alle Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Full Analysis Set* (FAS).

* Diese Domänen sind nur in der CFQ-R-Version für Jugendliche und Erwachsene (ab 14 Jahren) enthalten.

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 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 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**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8" 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 den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**	
	Baseline		**Woche 8**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen** **Differenz[b] TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen** **Hedges' g Differenz[b] TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
Domäne: körperliches Wohlbefinden							
VX14-661-108						6,76	0,485
TEZ/IVA	161	73,3±22,31	159	76,5±24,30	3,2±18,38	[4,01;9,50]	[0,263;0,708]
PLA	161	70,2±23,01	161	65,8±26,74	-4,3±17,67	p=0,0005	p<0,0001
Domäne: Rollenfunktion							
VX14-661-108						3,14	0,262
TEZ/IVA	161	83,9±16,56	155	84,4±18,19	0,5±14,35	[0,81;5,47]	[0,038;0,486]
PLA	161	83,0±16,23	154	79,4±19,53	-3,8±14,82	p=0,009	p=0,022
Domäne: Vitalität							
VX14-661-108						7,86	0,565
TEZ/IVA	161	60,5±17,72	155	64,6±19,96	4,0±19,31	[5,20;10,53]	[0,338;0,793]
PLA	161	59,2±19,91	154	54,7±22,30	-4,3±18,92	p<0,0001	p<0,0001
Domäne: Gefühlslage							
VX14-661-108						2,51	0,279
TEZ/IVA	161	82,0±15,78	161	83,2±16,10	1,16±10,68	[0,84;4,19]	[0,058;0,499]
PLA	161	80,2±15,93	159	79,8±16,83	-0,43±12,21	p=0,004	p=0,013
Domäne: soziale Einschränkungen							
VX14-661-108						2,80	0,292
TEZ/IVA	161	69,9±17,65	161	73,6±17,69	3,6±12,46	[1,04;4,57]	[0,072;0,512]
PLA	161	67,4±18,32	160	66,9±19,39	-0,4±11,82	p=0,002	p=0,009
Domäne: Körperbild							
VX14-661-108						2,13	0,223
TEZ/IVA	161	82,9±17,30	161	87,0±16,77	4,1±12,84	[0,63;3,64]	[0,003;0,442]
PLA	161	84,1±18,03	159	83,7±19,02	-0,3±12,61	p=0,006	p=0,047
Domäne: Essstörungen							
VX14-661-108						1,42	0,142
TEZ/IVA	161	93,0±14,48	161	92,4±15,24	-0,6±13,68	[-0,55;3,38]	[-0,078;0,361]
PLA	161	93,4±12,93	159	90,6±17,26	-2,8±13,17	p=0,156	p=0,205
Domäne: Therapiebelastung							
VX14-661-108						2,52	0,244
TEZ/IVA	161	64,0±21,79	161	67,3±23,25	3,3±15,66	[0,85;4,87]	[0,024;0,464]
PLA	161	62,7±21,78	160	61,5±23,62	-1,2±15,19	p=0,007	p=0,029

Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung							
VX14-661-108 TEZ/IVA PLA	 155 156	 65,9±20,56 63,9±21,37	 155 155	 71,5±20,77 60,9±22,63	 5,6±15,11 -3,0±15,11	8,93 [6,69;11,16] p<0,0001	0,738 [0,508;0,968] p<0,0001
Domäne: Gewichtsprobleme							
VX14-661-108 TEZ/IVA PLA	 155 156	 87,1±24,73 87,8±21,78	 155 154	 91,2±19,02 87,2±23,56	 4,1±21,60 -0,4±18,27	3,58 [0,42;6,74] p=0,026	0,245 [0,021;0,468] p=0,032
Domäne: gastrointestinale Symptome							
VX14-661-108 TEZ/IVA PLA	 161 161	 84,2±16,51 83,6±17,13	 160 158	 83,5±19,66 85,9±16,42	 -0,7±14,35 2,1±16,48	-2,57 [-4,77;-0,36] p=0,023	-0,236 [-0,456;-0,163] p=0,035

Quellen: Tab. 01 in den Zusatzanalysen

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

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline CFQ-R (jeweilige Domäne); zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren relativen Änderungen des MMRM

Die Verbesserung unter Behandlung mit TEZ/IVA führt jeweils zu deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich von neun der elf Domänen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“, „Gefühlslage“, „soziale Einschränkungen“, „Körperbild“, „Therapiebelastung“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“, „Gewichtsprobleme“) des CFQ-R. In der Domäne „Essstörungen“ gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied und in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ liegt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von TEZ/IVA vor. Damit ist insgesamt über neun Domänen des CFQ-R eine statistisch signifikante und gleichgerichtete deutlich Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo gezeigt worden. Darin liegt ein relevanter Zugewinn bezüglich der genannten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es ist hervorzuheben, dass diese deutliche Verbesserung bereits nach 8 Wochen Behandlungsdauer erreicht wurde.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.12 Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 und 8 (jeder Behandlungsperiode) in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus, die zugehörigen Eltern/Betreuer füllten zusätzlich eine spezielle Version des CFQ-R für Eltern/Betreuer aus. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der CFQ-R Version für Eltern/Betreuer dargestellt. Anhand des Fragebogens für die Eltern/Betreuer für die Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren wurden 11 Domänen abgefragt: 8 Domänen zur Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und 3 Domänen zur Symptomatik (respiratorische Symptome, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität/Symptomatik. Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline CFQ-R für die jeweilige Domäne (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „*Compound Symmetry*“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet. Alle Analysen bzw. Darstellungen beruhen 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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 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**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer - Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**	
	Baseline		**Woche 8**				
	N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen** **Differenz[b] TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Mittlere Änderung zum Mittelwert nach 4 und 8 Wochen** **Hedges' g Differenz[b] TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
Domäne: körperliches Wohlbefinden							
VX14-661-108						-17,24	-0,629
TEZ/IVA	5	79,3±22,91	6	74,1±33,78	-10,4±12,39	[-56,50;22,02]	[-1,956;0,727]
PLA	5	64,4±32,77	5	77,8±32,18	13,3±22,62	p=0,324	p=0,316
Domäne: Vitalität							
VX14-661-108						-9,78	-0,720
TEZ/IVA	5	70,7±16,73	6	72,8±17,18	-2,0±10,43	[-29,00;9,45]	[-2,089;0,648]
PLA	5	73,3±8,16	5	84,0±7,60	10,7±14,61	p=0,260	p=0,259
Domäne: Gefühlslage							
VX14-661-108						-4,94	-0,516
TEZ/IVA	5	80,0±23,09	6	82,2±10,04	0,00±14,14	[-18,67;8,79]	[-1,860;0,828]
PLA	5	89,3±13,82	5	93,3±8,16	4,00±16,73	p=0,413	p=0,402
Domäne: Schulaktivitäten							
VX14-661-108						-3,73	-0,213
TEZ/IVA	5	82,2±20,18	6	81,5±20,69	-4,4±24,34	[-28,46;20,99]	[-1,535;1,109]
PLA	5	82,2±20,18	5	75,6±19,88	-6,7±16,85	p=0,724	p=0,719
Domäne: Körperbild							
VX14-661-108						5,26	0,634
TEZ/IVA	5	86,7±19,88	6	96,3±9,07	8,9±12,17	[-6,64;17,16]	[-0,723;1,991]
PLA	5	95,6±9,94	5	93,3±9,94	-2,2±4,97	p=0,321	p=0,313
Domäne: Essstörungen							
VX14-661-108						-4,80	-0,301
TEZ/IVA	5	80,0±29,81	6	83,3±21,08	0,0±31,18	[-27,32;17,73]	[-1,627;1,026]
PLA	5	83,3±28,87	5	86,7±21,73	3,3±13,94	p=0,621	p=0,615
Domäne: Therapiebelastung							
VX14-661-108						-6,94	-0,861
TEZ/IVA	5	55,6±32,39	6	68,5±26,68	6,7±12,67	[-18,33;4,44]	[-2,251;0,529]
PLA	5	51,1±27,89	5	62,2±28,97	11,1±7,86	p=0,186	p=0,191
Domäne: subjektive Gesundheitseinschätzung							
VX14-661-108						-10,96	-0,441
TEZ/IVA	5	71,1±24,34	6	74,1±20,69	0,0±20,79	[-46,07;24,16]	[-1,778;0,896]
PLA	5	73,3±23,04	5	80,0±16,48	6,7±26,76	p=0,474	p=0,469

Domäne: respiratorische Symptome							
VX14-661-108						3,36	0,175
TEZ/IVA	5	78,9±14,38	6	86,1±6,80	7,8±16,48	[-23,87;30,58]	[-1,145;1,460]
PLA	5	83,3±14,16	5	81,1±18,26	-2,2±17,83	p=0,773	p=0,767
Domäne: Gewichtsprobleme							
VX14-661-108						9,67	0,266
TEZ/IVA	5	80,0±29,81	6	88,9±27,22	6,7±36,51	[-42,27;61,61]	[-1,058;1,591]
PLA	5	66,7±33,33	5	73,3±36,51	6,7±36,51	p=0,665	p=0,655
Domäne: gastrointestinale Symptome							
VX14-661-108						-6,03	-0,231
TEZ/IVA	5	77,8±17,57	6	77,8±23,31	-4,4±14,91	[-43,42;31,36]	[-1,553;1,092]
PLA	5	82,2±6,09	5	86,7±24,09	4,4±21,66	p=0,707	p=0,698

Quellen: Tab. 03 in den Zusatzanalysen

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

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline CFQ-R (jeweilige Domäne); zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren relativen Änderungen des MMRM

Insgesamt sind die Ergebnisse zum CFQ-R für alle Dimensionen für die wenigen Patienten, für die Einschätzungen durch Eltern/Betreuer erforderlich waren nicht sinnvoll zu interpretieren. Die Baseline-Vergleichbarkeit ist weitgehend nicht gegeben und auch die Variabilität der Werte (sowohl zu Baseline bzw. zu Woche 8 als auch für die Veränderungsschätzer) zeigt, wie instabil die Daten bei so wenigen Patienten sind. Im Ergebnis liegt auch für keine der Dimensionen eine statistisch signifikante Veränderung vor und es gibt auch keine plausiblen Trends. Daher werden die Ergebnisse für eine Interpretation oder Diskussion eines Zusatznutzens nicht herangezogen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.13 Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Der SF-12 (*Short Form 12-Items Health Survey)* ist ein validierter generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er misst anhand von 12 Fragen allgemeine Gesundheitskonzepte in 8 Domänen und ist darin unspezifisch hinsichtlich des Alters, der Erkrankung oder Behandlung. Die Patienten sollten den SF-12 im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4 und 8 (jeder Behandlungsperiode) in validierten übersetzten Versionen ausfüllen. Der SF-12 zum Studienbesuch unmittelbar nach dem Ausfüllen des CFQ-R vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzten Messungen ausgefüllt werden. Hier dargestellt werden die beiden summarischen Komponenten-Scores, die sich aus dem Scoring-Algorithmus ableiten lassen, dem körperlichen und dem mentalen Komponenten Score. Es werden pro Komponenten-Score Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität. Die Analyse erfolgte mittels eines MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode und Baseline-BMI (Baseline-Wert der Studie, d.h. vor Periode 1). Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Struktur der Kovarianzmatrix wurde mit „*Compound Symmetry*“ vorgegeben und die Freiheitsgrade wurden nach der Methode von Kenward-Rogers berechnet. 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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**MMRM[a]-Analyse**		
	Baseline		**Woche 8**					
VX14-661-108	**N**	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Differenz[b] TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g Differenz[b] TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
TEZ/IVA **PLA**	160 159	49,99 ± 7,78 49,64 ± 7,21	159 159	51,40 ± 7,72 48,42 ± 8,39	1,21 ± 6,49 -1,28 ± 6,18	160 158	2,401 [1,470;3,332] p<0,0001	0,498 [0,275;0,722] p<0,0001

Quellen: Tab. 04 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline BMI; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry mit unterschiedlichen Struktur-Parametern für Behandlungsperioden
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität: Veränderungen der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8, RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**MMRM[a]-Analyse**		
	Baseline		**Woche 8**					
VX14-661-108	**N**	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Differenz[b] TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**	**Hedges' g Differenz[b] TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
TEZ/IVA **PLA**	160 159	52,55 ± 7,09 51,56 ± 8,98	159 159	52,87 ± 7,58 50,69 ± 9,09	0,22 ± 6,53 -0,77 ± 8,08	160 158	1,3406 [0,308;2,383] p=0,011	0,249 [0,028;0,470] p=0,027

Quellen: Tab. 04 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline BMI; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry mit unterschiedlichen Struktur-Parametern für Behandlungsperioden
[b] angegeben ist jeweils der LS Mean der mittleren Änderungen

Die Ergebnisse zeigen sowohl für den körperlichen als auch für den mentalen Komponenten-Score unter TEZ/IVA im Mittel Verbesserungen über die Behandlungsdauer von 8 Wochen, während sich die Scores unter Placebo im Mittel verschlechterten. Für den körperlichen Komponenten-Score waren sowohl die mittleren Änderungen über die Zeit als auch die mittleren Änderungen im Vergleich zu Placebo ausgeprägter als für den mentalen Komponenten-Score. Für beide Komponenten-Scores wurde als Behandlungseffekt für TEZ/IVA versus Placebo im Mittel eine deutliche und jeweils auch statistisch signifikante Verbesserung erreicht. Diese Verbesserung der Lebensqualität ist für den körperlichen Komponenten-Score klinisch relevant, da die untere 95%-Konfidenzintervallgrenze für Hedges‘ g oberhalb von 0,2 liegt. Die stärkere und deutlichere Verbesserung im körperlichen Komponenten-Score ist konsistent im Kontext der ebenfalls gezeigten Verbesserungen der Lungenfunktion (anhand des FEV_1%), die plausibel mit einer Verbesserung der subjektiven Einschätzung der Patienten bezüglich des körperlichen Komponenten-Scores einhergeht und damit zeigt, dass der Effekt der verbesserten Lungenfunktion auch subjektiv wahrgenommen wird.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.14 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 – 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 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, die im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode bzw. in den wash-out und safety follow-up Perioden) als Todesfälle gemeldet wurden. Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 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
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Todesfälle bis Woche 8“ 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 Mortalität: Anzahl der Todesfälle bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	0 (0,0)	0 (0,0)	- - -
Quelle: Abschnitt 12.3.1.1 im Studienbericht Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Im Studienverlauf traten in beiden Studienarmen jeweils keinerlei Todesfälle auf.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.15 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) gemeldet wurde. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 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
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8“ 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 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	117 (72,2)	126 (77,8)	0,95 [0,86;1,06], p=0,372 0,58 [0,26;1,26], p=0,164 -4,4% [-12,53%;3,79%], p=0,293

Quelle: Tabelle 18 in den Zusatzanalysen

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

Im Studienverlauf traten bei 72,2 % (TEZ/IVA) bzw. 77,8 % (Placebo) der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Dieser Trend zu weniger unerwünschten Ereignissen unter TEZ/IVA drückt sich auch im RR aus, das jedoch nicht statistisch signifikant ist.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.16 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – 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 der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) gemeldet wurde. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8“ 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 der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	8 (4,9)	14 (8,6)	0,57 [0,25;1,32], p=0,189 0,54 [0,21;1,39], p=0,198 -4,1% [-9,30%;1,19%], p=0,129

Quelle: Tabelle 19 in den Zusatzanalysen

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

Im Studienverlauf traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode sehr selten auf: bei 4,9 % (TEZ/IVA) bzw. 8,6 % (Placebo). Dieser Trend zu weniger unerwünschten Ereignissen unter TEZ/IVA drückt sich auch im RR mit einem Wert von 0,57 aus, das jedoch nicht statistisch signifikant ist.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.17 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – 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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) gemeldet wurde, welches zum Therapieabbruch geführt hatte. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten 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
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten" 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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	0 (72,2)	1 (77,8)	0,00 [0,00; -], p=0,984 0,00 [0,00; -], p=0,979 -0,9% [-; -], n.b.

Quelle: Tabelle 20 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz n.b. = nicht berechenbar

Im Studienverlauf führte ein unerwünschtes Ereignis bei nur einem Patienten unter Placebo-Behandlung zum Abbruch der Therapie; unter TEZ/IVA gab es keinerlei Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Diese sehr positiven Ergebnisse sind nicht hinsichtlich eines Unterschiedes zu interpretieren.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.18 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: 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 4-70: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) gemeldet wurde, welches erhöhte Transaminasenwerte betrifft. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: 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
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte“ 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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	4 (2,5)	2 (1,2)	2,00 [0,37;10,85], p=0,420 2,03 [0,36;11,30], p=0,419 1,2% [-1,71%;4,18%], p=0,410

Quelle: Tabelle 22 in den Zusatzanalysen

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

Im Studienverlauf traten innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode sehr selten Transaminasen-Erhöhungen auf, die auch als unerwünschtes Ereignis gemeldet wurden (bei 2,5 % (TEZ/IVA) bzw. 1,2 % (Placebo) der Patienten). Dieser geringfügige numerische Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht interpretierbar und ist auch 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.19 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-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 4-73: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) gemeldet wurde, welches Atemwegs-Symptome betrifft. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome“ 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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	11 (6,8)	16 (9,9)	0,68 [0,33;1,39], p=0,289 0,64 [0,27;1,49], p=0,296 -2,7% [-7,22%;1,77%], p=0,234

Quelle: Tabelle 22 in den Zusatzanalysen

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

Im Studienverlauf traten innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode selten Atemwegs-Symptome auf, die auch als unerwünschtes Ereignis gemeldet wurden (bei 6,8 % (TEZ/IVA) bzw. 9,9 % (Placebo) der Patienten). Dieser numerische Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TEZ/IVA ist 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.20 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-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 4-76: Operationalisierung von Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studiendurchführung bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) gemeldet wurde, welches Atemwegs-Ereignisse betrifft. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse“ 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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
VX14-661-108	162	162	14 (8,6)	22 (13,6)	0,63 [0,34;1,17], p=0,141 0,56 [0,24;1,35], p=0,194 -4,2% [-9,28%;0,89%], p=0,106

Quelle: Tabelle 22 in den Zusatzanalysen

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

Im Studienverlauf traten innerhalb von 8 Wochen je Behandlungsperiode selten Atemwegs-Ereignisse auf, die auch als unerwünschtes Ereignis gemeldet wurden (bei 8,6 % (TEZ/IVA) bzw. 13,6 % (Placebo) der Patienten). Dieser numerische Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TEZ/IVA ist 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 wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.21 Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten) – 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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten)

Studie	Operationalisierung
VX14-661-108	Anzahl der Patienten, mit unerwünschten Ereignissen (UE) für alle berichteten *System Organ Classes* (SOC, nach MedDRA Version 19.1), sofern UE bei mindestens 5% aller Patienten für einen dazugehörigen *Preferred Term* (PT) bis Woche 8 (je Behandlungsperiode) gemeldet wurden. Die Analyse erfolgte mittels eines GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) entsprechend des cross-over Designs der Studie. Feste Faktoren im Modell waren die Behandlung, die Behandlungs-Periode. Als zufälliger Effekt wurde der Patient einbezogen. Wegen der langen Dauer der wash-out-Periode (8 Wochen) wurde kein Term zur Berücksichtigung eines carry-over-Effektes einbezogen, da dieser als vernachlässigbar eingeschätzt wurde. Die Verteilung ist „binomial“ und die Link-Funktionen sind: logit (für die Berechnung des OR), log (für die Berechnung des RR) und die Einheitsfunktion (für RD). Die Analysen beruhen auf dem *Safety Set*.

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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
VX14-661-108	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. Dieser Endpunkt wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Dieser hatte während der gesamten Studiendauer keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation, somit war die Verblindung der Endpunkterheber gewährleistet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat nach den anerkannten Standards umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch gibt es keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hindeuten. In der Gesamtschau ist dieser Endpunkt daher als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten)“ 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 der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 gegliedert nach SOC (für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Safety Set

Studie VX14-661-108	**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**
	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA	PLA	TEZ/IVA vs. PLA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
	162	162	58 (35,8)	73 (45,1)	0,78 [0,61;0,997], p=0,047 0,60 [0,35;1,05], p=0,072 -9,2% [-19,1%;0,7%], p=0,069
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
	162	162	57 (35,2)	63 (38,9)	0,93 [0,71;1,22], p=0,622 0,77 [0,44;1,35], p=0,360 -5,4% [-15,4%;4,6%], p=0,291
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
	162	162	37 (22,8)	32 (19,8)	1,13 [0,74;1,71], p=0,569 1,31 [0,66;2,61], p=0,430 -3,6% [-5,0%;12,3%], p=0,125
Erkrankungen des Nervensystems					
	162	162	30 (18,5)	19 (11,7)	1,55 [0,92;2,62], p=0,101 2,95 [0,79;10,98], p=0,105 5,6% [-1,6%;12,8%], p=0,125
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
	162	162	26 (16,0)	32 (19,8)	0,80 [0,50;1,27], p=0,345 0,76 [0,40;1,43], p=0,392 -3,4% [-11,3%;4,5%], p=0,397

Quellen: Tabelle 12-3 im Studienbericht, Zusatzanalysen Tabelle 21 sowie eigene Berechnungen

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

Hinsichtlich der Patienten mit den häufigsten unerwünschten Ereignissen im, Studienverlauf (solchen, die bei mindestens 5 % aller Patienten in einem *Preferred Term* für mindestens eine Behandlungsgruppe auftraten) zeigten sich numerische Unterschiede zwischen TEZ/IVA und Placebo. Die SOC, für die die Bedingung aufgrund der Studiendaten erfüllt war, sind in der vorstehenden Tabelle 4-81 dargestellt. Für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des

Brustraums und des Mediastinums“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ traten diese seltener unter TEZ/IVA als unter Placebo auf – hinsichtlich „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ war es umgekehrt. Jedoch erreichen diese Unterschiede mit einer Ausnahme in keiner der genannten SOC’s statistische Signifikanz und sind auch nicht ausgeprägt. Hervorzuheben ist jedoch, dass sich hinsichtlich der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ ein statistisch signifikanter Vorteil für TEZ/IVA zeigt, da in dieser SOC deutlich weniger unerwünschte Ereignisse bei TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo aufgetreten sind.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.22 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 für die Studie VX14-661-108 analysiert:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- FEV_1% bei Baseline (< 70% / ≥ 70%)
- FEV_1% bei Baseline (< 40% / ≥ 40%)
- Typ der RF-Mutation (Klasse V versus Klasse II bis IV)
- Region (Nordamerika / Europa)
- Vorangegangene Inhalation von Antibiotika (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung (ja / nein)
- Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden (ja / nein)
- Vorangegangene Einnahme von Azithromycin (ja / nein)
- Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Screening (positiv / negativ)

Diese Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte der quantitativen Merkmale „Alter“ und „FEV_1% bei Baseline“ wurden ebenfalls *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Letzterer 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.

In Abweichung zu den zuvor angegebenen Operationalisierung für die jeweiligen Endpunkte entfällt in denjenigen Subgruppenanalysen jeweils die Adjustierung nach dem Faktor „Baseline FEV_1%“ in den Analyse-Modellen (MMRM bzw. GLMM), in denen gleichzeitig ein Faktor „FEV_1% bei Baseline“ als kategorielle Variable untersucht wird.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg (Interaktionstest: $p < 0,05$) vorlag. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen der Studie VX14-661-108 enthalten (51).

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (43).

4.3.1.3.22.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-82: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,0367
Alter	<0,0001
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,0436
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,2351
Typ der RF-Mutation	0,1314
Region	0,9993
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,8328
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,7076
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9513
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,5792
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,8936
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,5672

Quelle: Tabelle 05-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Geschlecht“, „Alter“ und „Baseline FEV_1% (< 70 % / ≥ 70 %)“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-83, Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85) dargestellt.

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Subgruppenfaktor „Geschlecht“:

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-106 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere absolute Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]** **Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**		
männlich	TEZ/IVA PLA	72 71	63,61±14,20 63,45±15,74	71 66	71,58±15,71 61,75±15,96	7,83±8,25 -0,86±6,63	8,065 [6,043;10,088] p<0,0001
weiblich	TEZ/IVA PLA	89 90	60,97±15,14 61,25±13,01	85 87	66,67±16,32 61,42±13,12	5,73±6,70 0,00±6,56	5,547 [4,156;6,939] p<0,0001

Quellen: Tab. 05-1 und 05-2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-106 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere absolute Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]** **Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**		
<18 Jahre	TEZ/IVA PLA	21 24	68,42±13,45 68,20±10,54	20 22	80,66±13,30 68,12±13,66	12,43±8,88 0,84±12,34	12,439 [6,993;17,885] p<0,0001
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA PLA	140 137	61,21±14,74 61,17±14,61	136 132	67,17±15,88 60,46±14,23	5,84±6,33 -0,57±5,08	5,747 [4,721;6,774] p<0,0001

Quellen: Tab. 05-5 und 05-6 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Subgruppenfaktor „Baseline FEV_1%“:

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Baseline FEV_1%; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-106 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere absolute Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere absolute Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]** **Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**		
FEV_1% < 70%	TEZ/IVA PLA	106 110	53,46±9,69 54,60±9,86	103 106	60,46±12,45 55,41±11,75	6,91±7,31 0,73±6,06	5,900 [4,549;7,251] p<0,0001
FEV_1% ≥ 70%	TEZ/IVA PLA	55 51	78,90±5,15 78,64±6,14	53 47	85,31±7,79 75,44±9,08	6,25±6,51 -2,86±7,08	8,753 [6,320;11,186] p<0,0001

Quellen: Tab. 05-3 und 05-4 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Für alle drei aufgetretenen Belege auf Effektmodifikationen für die absolute Veränderung des FEV_1% (Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) gilt, dass sich die Größe des Effekts zwischen den jeweils alternativen Subgruppen (Geschlecht, Alter, FEV_1% bei Baseline) zwar unterscheidet, jedoch in beiden Fällen sehr deutliche und auch statistisch signifikante Effekte zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo jeweils in beiden Subgruppen vorliegen.

Damit kann für die untersuchten Subgruppenfaktoren von einer Gleichgerichtetheit des Effektes ausgegangen werden, weshalb in der Ableitung des Zusatznutzens die Subgruppeneffekte angegeben werden, die Evidenz jedoch primär auf dem Niveau der gesamten Studienpopulation (FAS) interpretiert werden kann.

4.3.1.3.22.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Responderanalyse der absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,6688
Alter	0,9090
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,0648
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,0537
Typ der RF-Mutation	0,5469
Region	0,8694
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,1564
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,7600
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,2117
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8022
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,6868
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,9470

Quelle: Tabelle 06-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,0424
Alter	0,0014
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,7913
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,7131
Typ der RF-Mutation	0,1946
Region	0,7836
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,6591
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,8157
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,7106
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,5468
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,4655
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,5283

Quelle: Tabelle 07-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Geschlecht“ und „Alter“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-88 und Tabelle 4-89) dargestellt.

Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Subgruppenfaktor „Geschlecht“:

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Geschlecht; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-106 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere relative Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere relative Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]** **Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**		
männlich	TEZ/IVA PLA	72 71	63,61±14,20 63,45±15,74	71 66	71,58±15,71 61,75±15,96	13,24±15,31 -1,10±15,96	13,449 [9,951;16,947] p<0,0001
weiblich	TEZ/IVA PLA	89 90	60,97±15,14 61,25±13,01	85 87	66,67±16,32 61,42±13,12	9,87±10,23 0,48±10,50	9,278 [6,978;11,578] p<0,0001

Quellen: Tab. 07-1 und 07-2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-106 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere relative Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [%]**	**Mittlere relative Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]** **Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD [%]**	**N**	**Mittelwert ± SD [%]**		
<18 Jahre	TEZ/IVA PLA	21 24	68,42±13,45 68,20±10,54	20 22	80,66±13,30 68,12±13,66	19,94±16,86 2,05±18,13	19,057 [10,240;27,873] p<0,0001
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA PLA	140 137	61,21±14,74 61,17±14,61	136 132	67,17±15,88 60,46±14,23	10,15±11,72 -0,58±9,18	9,874 [8,064;11,683] p<0,0001

Quellen: Tab. 07-3 und 07-4 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Für die beiden aufgetretenen Belege für Effektmodifikationen für die relative Veränderung des FEV_1% (Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) gilt, dass sich die Größe des Effekts zwischen den jeweils alternativen Subgruppen (Geschlecht, Alter) zwar unterscheidet, jedoch in beiden Fällen sehr deutliche und auch statistisch signifikante Effekte zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo jeweils in beiden Subgruppen vorliegen.

Damit kann für die untersuchten Subgruppenfaktoren von einer Gleichgerichtetheit (im auf die Subgruppenanalyse übertragenen Sinne der Definition dieses Begriffs (43)) des Effektes ausgegangen werden, weshalb in der Ableitung des Zusatznutzens die Subgruppeneffekte zwar angegeben werden, die Evidenz jedoch primär auf dem Niveau der gesamten Studienpopulation (FAS) interpretiert werden kann.

4.3.1.3.22.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung des BMI – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,8232
Alter	0,0016
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,8094
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,4408
Typ der RF-Mutation	0,7032
Region	0,6893
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,7301
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9941
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0508
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,0791
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,3923
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,9902

Quelle: Tabelle 09-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Alter“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-91 dargestellt.

Veränderung des BMI (absolut) – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung des BMI (absolut) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [kg/m²]**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [kg/m²]** **Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD [kg/m²]**	**N**	**Mittelwert ± SD [kg/m²]**		
<18 Jahre	TEZ/IVA PLA	21 24	19,99±3,43 21,09±4,19	20 22	20,94±3,99 21,41±4,52	0,98±1,42 0,29±0,80	0,822 [0,268;1,376] p=0,0051
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA PLA	140 137	24,67±4,62 25,41±5,37	136 132	24,86±4,83 25,41±5,56	0,25±0,84 0,16±0,81	0,088 [-0,087;0,216] p=0,4647

Quellen: Tab. 09-3 und 09-4 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bei den jüngeren Patienten (< 18 Jahre) wird mit 0,82 kg/m^2 eine sehr ausgeprägte Verbesserung im BMI unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo über die Behandlungsdauer von 8 Wochen erreicht, die auch statistisch signifikant ist. Bei den älteren Patienten (≥ 18 Jahre) ergab sich ein numerisch sehr geringer Trend zu einer Verbesserung des BMI unter TEZ/IVA, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Dabei ist für die Interpretation zu berücksichtigen, dass der BMI zu Baseline in dieser Patienten-Subpopulation mit im Mittel ca. 25 kg/m^2 sehr viel höher liegt als bei den jüngeren Patienten (bei diesen im Mittel nur ca. 20 kg/m^2), so dass eine weitere Steigerung des BMI bei den Patienten ≥ 18 Jahre kaum zu erwarten war und mit diesem Ausgangswert auch kein unmittelbar verbesserungswürdiger BMI vorlag.

4.3.1.3.22.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration - Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,8825
Alter	0,3416
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,3774
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9189
Typ der RF-Mutation	<0,0001
Region	0,1127
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5753
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,8134
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,2533
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9701
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,2260
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,0633

Quelle: Tabelle 08-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Typ der RF-Mutation“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-93 dargestellt.

Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Subgruppenfaktor „Typ der RF-Mutation“:

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Typ der RF-Mutation; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]** **Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**		
Klasse V	TEZ/IVA PLA	94 96	75,38±25,32 75,95±25,55	91 91	72,54±24,62 76,94±25,64	-4,28±8,05 0,26±11,57	-5,836 [-7,811;-3,860] p<0,0001
Klassen II bis IV	TEZ/IVA PLA	64 61	54,66±24,19 61,03±23,45	58 56	40,23±24,13 63,23±22,33	-16,30±16,06 0,72±10,39	-16,812 [-21,784;-11,841] p<0,0001

Quellen: Tab. 08-9 und 08-10 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Für den Beleg für Effektmodifikation für die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration (Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) gilt, dass sich die Größe des Effekts zwischen den alternativen Subgruppen (Typ der RF-Mutation – Klasse V-Mutation versus Klasse II bis IV-Mutation) zwar unterscheidet, jedoch in beiden Fällen sehr deutliche und auch statistisch signifikante Effekte einer Senkung der Schweißchlorid-Konzentration zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo jeweils in beiden Subgruppen vorliegen. Dabei ist der Effekt bei den Patienten der RF-Mutationsklassen II bis IV trotz des im Vergleich zu den Klasse-V-Mutationen deutlich niedrigerem Baseline-Wert sehr viel ausgeprägter. Bei Patienten unter TEZ/IVA erreicht der Wert nach 8 Wochen Behandlung mit im Mittel ca. 40 mmol/l einen nahezu normalen Wert (Schweißchlorid-Konzentrationen zwischen 60 und 30 mmol/l werden als für die CF-Diagnostik als grenzwertig angesehen und Werte < 30 mmol/l zählen als normal).

Insgesamt kann für die untersuchten Subgruppenfaktoren (mit der Einschränkung der Effektstärke) jedoch von einer Gleichgerichtetheit des Effektes (im auf die Subgruppenanalyse übertragenen Sinne der Definition dieses Begriffs (43)) ausgegangen werden, weshalb in der Ableitung des Zusatznutzens die Subgruppeneffekte zwar angegeben werden, die Evidenz jedoch primär auf dem Niveau der gesamten Studienpopulation (FAS) interpretiert werden kann.

4.3.1.3.22.6 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

Im Folgenden wird ein Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt gegeben. Für den Endpunkt werden drei Operationalisierungen betrachtet: jedwede pulmonale Exazerbation (Tabelle 4-94), pulmonale Exazerbationen, die eine Behandlung mit i.v. Antibiotika erforderlich machen (Tabelle 4-95) sowie Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-94: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,2692
Alter	0,9483
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,7798
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,6497
Typ der RF-Mutation	0,9717
Region	0,7419
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0773
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,2608
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9673
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1804
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9608
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,6746

Quelle: Tabelle 10-24 in den Zusatzanalysen

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,9951
Alter	0,9999
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,5561
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9501
Typ der RF-Mutation	0,9954
Region	0,8525
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2821
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,4926
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,8350
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,4792
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9948
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,4788

Quelle: Tabelle 10-24 in den Zusatzanalysen

Tabelle 4-96: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,9957
Alter	0,9999
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,9994
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9690
Typ der RF-Mutation	0,8703
Region	0,7981
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2071
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9958
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,5413
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1740
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9949
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,9959

Quelle: Tabelle 10-24 in den Zusatzanalysen

Für keinen dieser Endpunkte liegt für irgendeinen der untersuchten Subgruppenfaktoren ein Beleg für Effektmodifikation vor.

4.3.1.3.22.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen – RCT

Im Folgenden wird ein Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt gegeben. Für den Endpunkt werden drei Operationalisierungen betrachtet: Zeit bis zu jedweder pulmonalen Exazerbation (Tabelle 4-97), Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, die eine Behandlung mit i.v. Antibiotika erforderlich machte (Tabelle 4-98) sowie Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen einer pulmonaler Exazerbation (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (jedwede Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,3299
Alter	0,9539
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,7911
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,6386
Typ der RF-Mutation	0,9936
Region	0,7921
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0523
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,2065
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9065
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1739
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9417
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,5810

Quelle: Tabelle 12-25 in den Zusatzanalysen

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Behandlung mit i.v. Antibiotika) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,9585
Alter	0,7929
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,9682
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	<0,0001
Typ der RF-Mutation	0,9248
Region	0,8330
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,1863
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9786
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,5477
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1706
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9840
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,9858

Quelle: Tabelle 16-25 in den Zusatzanalysen

Tabelle 4-99: p-Werte der Interaktionstests für Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation (Hospitalisierung wegen Exazerbation) innerhalb von 8 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,9732
Alter	0,9990
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,5490
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9520
Typ der RF-Mutation	0,9482
Region	0,9080
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2541
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,4483
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,8282
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,4727
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9837
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,4574

Quelle: Tabelle 14-25 in den Zusatzanalysen

Nur für den Subgruppenfaktoren „FEV_1% bei Baseline (< 70 % vs. ≥ 70 %) liegt ein Beleg für Effektmodifikation für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation“ vor. Da jedoch in keiner der beiden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind, werden diese Subgruppeneffekte in Übereinstimmung mit den methodischen Vorgaben (43) nicht dargestellt und auch nicht interpretiert.

4.3.1.3.22.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-100: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,2029
Alter	0,0044
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,0548
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,6675
Typ der RF-Mutation	0,1680
Region	0,3326
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2671
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,2602
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,1580
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,7950
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,1784
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,2026

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Alter" liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-101 dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Alter":

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Differenz TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
<18 Jahre	TEZ/IVA PLA	21 24	81,22±11,38 82,29±14,37	21 23	84,66±10,99 81,76±15,51	3,44±13,23 -2,17±15,67	1,778 [-3,381;6,937] p=0,4717
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA PLA	140 137	66,25±17,47 66,37±17,91	140 136	77,02±17,33 64,08±19,44	10,78±17,09 -2,38±17,61	12,305 [9,575;15,034] p<0,0001

Quellen: Tab. 01-3 und 01-04 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Belegs für Effektmodifikation für die Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R (Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) ergibt sich, dass in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) für die MMRM-Analyse ein geringer Trend im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität unter TEZ/IVA versus Placebo zeigt, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. In der alternativen Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) liegt hingegen ein sehr ausgeprägter und statistisch signifikanter Vorteil im Sinne einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität (Domäne „Atmungssystem") unter TEZ/IVA vor. Die Effektstärke ist in dieser Subgruppe sogar noch deutlicher ausgeprägt, als im Gesamtkollektiv (FAS). Hier hatte die Responderanalyse gezeigt, dass ein solcher Effekt im Studienkollektiv auch klinisch relevant ist. Obwohl die Responderanalyse für CFQ-R „Atmungssystem" keinen Beleg für eine Effektmodifikation ergab, kann trotzdem davon ausgegangen werden, dass der Effekt der Verbesserung der Lebensqualität bezüglich der Dimension „Atmungssystem" auch in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) klinisch relevant ist. Dies bestätigt auch Hedges' g für den Effekt in dieser Subgruppe, der mit 0,953 (95%-Konfidenzintervall: [0,703; 1,202]) für klinische Relevanz spricht und statistisch signifikant ist (p<0,0001).

4.3.1.3.22.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zu Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-102: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Responderanalyse der Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R zu Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,4980
Alter	0,2182
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,7856
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,7107
Typ der RF-Mutation	0,2925
Region	0,3940
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,3761
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,4733
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,2220
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8816
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,1449
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,7858

Quelle: Tabelle 02-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-103: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,6934
Alter	0,1027
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,0124
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,1799
Typ der RF-Mutation	0,9732
Region	0,3970
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2014
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,4562
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,1176
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,6695
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,0253
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,0362

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline FEV_1% (< 70 % / ≥ 70 %)" sowie „vorangegangene Einnahme von Azithromycin" und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*" liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-104, Tabelle 4-105 und Tabelle 4-106) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Baseline FEV_1%":

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
FEV_1% < 70%	TEZ/IVA PLA	106 110	69,10±22,69 66,24±23,11	106 109	73,43±24,64 59,95±27,19	4,43±19,51 -6,28±18,95	0,614 [0,340;0,889] p<0,0001
FEV_1% ≥ 70%	TEZ/IVA PLA	55 51	81,38±19,32 78,79±20,51	55 50	82,55±22,67 78,67±20,77	1,17±15,94 0,06±13,67	0,169 [-0,215;0,552] p=0,3846

Quellen: Tab. 01-5 und 01-06 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Einnahme von Azithromycin":

Tabelle 4-105: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Einnahme von Azithromycin"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin - nein	TEZ/IVA PLA	99 91	75,52±22,56 71,86±22,40	99 81	78,10±24,38 70,51±25,80	2,59±18,38 -1,23±16,80	0,324 [0,036;0,612] p=0,0276
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin - ja	TEZ/IVA PLA	62 70	69,75±21,63 68,08±23,77	62 70	74,06±24,16 59,90±26,91	4,31±18,49 -8,17±18,09	0,677 [0,324;1,030] p=0,0002

Quellen: Tab. 01-21 und 01-22 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*":

Tabelle 4-106: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚körperliches Wohlbefinden' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* - nein	TEZ/IVA PLA	65 69	77,75±22,69 72,04±24,03	65 68	82,26±21,46 72,08±25,36	4,51±13,79 -0,04±12,81	0,269 [-0,074;0,611] p=0,1236
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* - ja	TEZ/IVA PLA	96 92	70,28±21,66 68,84±22,25	96 91	72,67±25,43 61,17±26,92	2,39±20,95 -7,46±20,05	0,635 [0,341;0,929] p<0,0001

Quellen: Tab. 01-23 und 01-24 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV_1% (< 70 % / ≥ 70 %)“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einem Baselinewert von < 70 % eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Es ist zu beachten, dass Patienten mit der besseren Lungenfunktion hinsichtlich ihres Baseline-Wertes deutlich höher liegen als Patienten mit einem FEV_1% < 70 % bei Baseline, was hier zeigt, wie eine bessere Lungenfunktion sich generell auch plausibel auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität, hier dem „körperlichen Wohlbefinden“, auswirkt.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Einnahme von Azithromycin“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Einnahme eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum liegt zwar eine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor, die aber geringer ausgeprägt ist und nicht die Schwelle der minimalen klinischen Relevanz übersteigt.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Besiedelung eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.22.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-107: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,6044
Alter	0,2979
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,2674
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,2367
Typ der RF-Mutation	0,5480
Region	0,2031
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5842
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,8920
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0003
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9167
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,7589
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,5683

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung" liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-108 dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung":

Tabelle 4-108: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Rollenfunktion' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung – nein	TEZ/IVA PLA	80 75	84,16±16,54 85,15±14,94	80 74	85,83±18,63 79,28±20,79	1,67±15,31 -5,97±17,09	0,554 [0,231;0,877] p=0,0009
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - ja	TEZ/IVA PLA	75 81	83,67±16,69 80,98±17,19	75 80	82,89±17,70 79,48±18,42	-0,78±13,22 -1,77±12,13	-0,080 [-0,395;0,235] p=0,6173

Quellen: Tab. 01-17 und 01-18 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten ohne vorhergehende Inhalation eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung in der Domäne „Rollenfunktion“ unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.22.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-109: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,6163
Alter	0,2194
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,0294
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,0525
Typ der RF-Mutation	0,7547
Region	0,3365
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0183
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,6042
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0352
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,3728
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,0643
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,0334

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline FEV_1% (< 70 % / ≥ 70 %)" sowie „vorangegangene Inhalation von Antibiotika", „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlöung" und „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*" liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-110, Tabelle 4-111, Tabelle 4-112 und Tabelle 4-113) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Baseline FEV_1%":

Tabelle 4-110: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
FEV_1% < 70%	TEZ/IVA PLA	105 107	61,90±16,86 58,26±18,90	105 106	65,08±19,38 51,26±21,82	3,17±19,96 -6,68±19,70	0,707 [0,428;0,986] p<0,0001
FEV_1% ≥ 70%	TEZ/IVA PLA	50 49	57,67±19,26 61,39±22,03	50 48	63,50±21,29 62,33±21,68	5,83±17,92 1,04±16,00	0,308 [-0,090;0,706] p=0,1279

Quellen: Tab. 01-5 und 01-06 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika":

Tabelle 4-111: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika - nein	TEZ/IVA PLA	107 106	60,36±18,80 59,43±20,99	107 105	64,64±20,85 56,51±23,17	4,28±19,10 -2,62±18,36	0,426 [0,153;0,699] p=0,0024
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika - ja	TEZ/IVA PLA	48 50	60,94±15,20 58,83±17,61	48 49	64,41±18,01 50,85±20,00	3,47±19,96 -7,82±19,79	0,853 [0,437;1,269] p<0,0001

Quellen: Tab. 01-13 und 01-14 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung":

Tabelle 4-112: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - nein	TEZ/IVA PLA	80 75	60,00±18,86 59,22±19,97	80 74	66,35±18,86 52,14±24,17	6,35±19,50 -6,64±24,17	0,812 [0,482;1,142] p<0,0001
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - ja	TEZ/IVA PLA	75 81	61,11±16,52 59,26±19,98	75 80	62,67±19,05 57,08±20,29	1,56±18,92 -2,08±17,47	0,393 [0,075;0,711] p=0,0159

Quellen: Tab. 01-17 und 01-18 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*":

Tabelle 4-113: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Vitalität' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* - nein	TEZ/IVA PLA	60 64	60,69±19,95 60,03±21,37	60 63	64,44±21,64 58,60±22,75	3,75±19,91 -0,93±17,40	0,334 [-0,024;0,691] p=0,0670
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa* - ja	TEZ/IVA PLA	95 92	60,44±16,26 58,70±18,93	95 91	64,65±18,94 52,01±21,71	4,21±19,02 -6,59±19,66	0,736 [0,439;1,033] p<0,0001

Quellen: Tab. 01-23 und 01-24 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV_1% (< 70 % / ≥ 70 %)“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einem Baselinewert von < 70 % eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Vitalität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Vitalität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum liegt zwar eine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor, die aber geringer ausgeprägt ist und nicht die Schwelle der minimalen klinischen Relevanz übersteigt.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten ohne vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Vitalität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum liegt zwar eine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor, die aber geringer ausgeprägt ist und nicht die Schwelle der minimalen klinischen Relevanz übersteigt.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Besiedelung eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der Vitalität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.22.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-114: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,3114
Alter	0,0943
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,2530
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,4180
Typ der RF-Mutation	0,9846
Region	0,9596
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,4378
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,1463
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,3887
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,0309
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,4688
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,9672

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden" liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-115 dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden":

Tabelle 4-115: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gefühlslage' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden - nein	TEZ/IVA PLA	63 71	79,83±16,89 80,05±16,37	63 70	79,08±18,40 80,56±16,28	-0,75±12,01 0,61±11,91	0,042 [-0,300;0,383] p=0,8094
Vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden - ja	TEZ/IVA PLA	48 50	83,40±14,95 80,38±15,67	48 59	85,79±13,91 79,20±17,32	2,39±9,59 -1,25±12,44	0,455 [0,164;0,746] p=0,0023

Quellen: Tab. 01-19 und 01-20 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante Verbesserung der Gefühlslage unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserung überschreitet jedoch nicht die Schwelle der klinischen Relevanz. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.22.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,1015
Alter	0,4752
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,7009
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,0432
Typ der RF-Mutation	0,4007
Region	0,6472
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,6131
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,2688
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,4079
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9224
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,8449
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,3363

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV_1% (< 40 % / ≥ 40 %)" liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-117 dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Baseline FEV_1%":

Tabelle 4-117: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚soziale Einschränkungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
FEV_1% < 40%	TEZ/IVA PLA	16 15	68,89±18,21 66,07±17,29	16 15	70,49±19,74 65,56±20,38	1,60±16,01 -0,52±10,69	-0,355 [-1,076;0,367] p=0,3235
FEV_1% ≥ 40%	TEZ/IVA PLA	145 146	70,05±17,65 67,56±18,47	145 145	73,89±17,49 67,06±19,35	3,84±12,05 -0,42±11,97	0,357 [0,125;0,589] p=0,0027

Quellen: Tab. 01-7 und 01-8 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV_1% (< 40 % / ≥ 40 %)“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einem Baselinewert von < 40 % eine statistisch signifikante Verbesserung der sozialen Einschränkungen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die aber die Schwelle der klinischen Relevanz nicht überschreitet. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.22.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,0816
Alter	0,4448
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,1525
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,2053
Typ der RF-Mutation	0,1704
Region	0,7542
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,8488
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,2586
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0329
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,7739
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9851
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,0816

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung" liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-119 dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung":

Tabelle 4-119: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Körperbild' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - nein	TEZ/IVA PLA	83 77	81,12±17,24 81,82±18,64	83 77	87,55±15,27 81,96±20,32	6,43±13,11 0,14±13,31	0,398 [0,083;0,712] p=0,0135
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - ja	TEZ/IVA PLA	78 84	84,76±17,28 86,24±17,30	78 83	86,47±18,32 85,41±17,69	1,71±12,16 -0,80±12,00	0,047 [-0,263;0,356] p=0,7666

Quellen: Tab. 01-17 und 01-18 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten ohne vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante Verbesserung des Körperbilds unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die allerdings nicht die Schwelle der klinischen Relevanz übersteigt. Im alternativen Stratum liegt keine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor.

4.3.1.3.22.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-120: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,8790
Alter	0,6618
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,3161
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,0343
Typ der RF-Mutation	0,1448
Region	0,0727
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,6795
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,5195
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0126
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,3982
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,4806
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,0813

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline FEV_1% (< 40 % / ≥ 40 %)" und „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung" liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabellen (Tabelle 4-121 und Tabelle 4-122) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Baseline FEV_1%":

Tabelle 4-121: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
FEV_1% < 40%	TEZ/IVA PLA	16 15	81,94±23,96 91,85±12,22	16 15	84,72±15,11 85,19±21,69	2,78±21,66 -6,67±13,15	0,048 [-0,668;0,764] p=0,8909
FEV_1% ≥ 40%	TEZ/IVA PLA	145 146	94,25±12,57 93,53±13,03	145 145	93,26±15,06 91,13±16,75	-1,00±12,55 -2,39±13,15	0,062 [-0,168;0,293] p=0,5955

Quellen: Tab. 01-7 und 01-8 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung":

Tabelle 4-122: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Essstörungen' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - nein	TEZ/IVA PLA	83 77	92,77±14,97 92,64±13,07	83 76	93,98±11,55 88,45±19,33	1,20±12,51 -4,09±16,11	0,405 [0,090;0,721] p=0,0121
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - ja	TEZ/IVA PLA	75 81	93,30±14,02 94,05±12,84	75 80	90,74±18,30 92,50±15,04	-2,56±14,65 -1,61±9,68	-0,092 [-0,401;0,217] p=0,5574

Quellen: Tab. 01-17 und 01-18 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV_1% (< 40 % / ≥ 40 %)“ ergeben sich für Essstörungen in beiden Subgruppen geringe Effekte, die jeweils statistisch nicht signifikant sind.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten ohne vorhergehender Inhalation eine statistisch signifikante Verbesserung der Essstörungen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die allerdings nicht die Schwelle der klinischen Relevanz übersteigt. Im alternativen Stratum liegt keine statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo vor.

4.3.1.3.22.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-123: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Therapiebelastung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,7262
Alter	0,2987
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,1547
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9489
Typ der RF-Mutation	0,4339
Region	0,8688
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,1952
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,6682
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0881
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,3065
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,2386
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,2127

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-124: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,1930
Alter	0,0016
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,0987
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9990
Typ der RF-Mutation	0,4547
Region	0,5968
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0339
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,2119
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9657
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8540
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,2016
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,3514

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Alter" und „vorangegangene Inhalation mit Antibiotika" liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-125 und Tabelle 4-126) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Alter":

Tabelle 4-125: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
<18 Jahre	TEZ/IVA PLA	15 19	67,41±21,19 73,68±21,34	15 18	72,59±17,75 75,93±21,64	5,19±10,17 1,85±17,15	-0,071 [-0,758;0,616] p=0,8343
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA PLA	140 137	65,79±20,56 63,53±21,09	140 137	71,43±21,12 58,88±22,07	5,63±15,57 -3,65±14,77	0,864 [0,617;1,111] p<0,0001

Quellen: Tab. 01-3 und 01-04 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika":

Tabelle 4-126: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚subjektive Gesundheitseinschätzung' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von Antibiotika"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
Subgruppe		**Baseline**		**Woche 8**			
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika - nein	TEZ/IVA PLA	107 106	66,56±21,83 65,62±22,46	107 106	72,38±21,00 64,15±22,45	5,82±14,75 -1,47±14,55	0,601 [0,326;0,876] p<0,0001
Vorangegangene Inhalation von Antibiotika - ja	TEZ/IVA PLA	48 50	64,58±17,55 60,22±18,52	48 49	69,68±20,34 53,74±21,56	5,09±16,04 -6,35±15,88	1,088 [0,661;1,514] p<0,0001

Quellen: Tab. 01-13 und 01-14 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry

[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Alter“ ergibt sich nur in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der subjektiven Gesundheitseinschätzung unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation von Antibiotika“ ergibt sich in beiden Subgruppen jeweils eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung der subjektiven Gesundheitseinschätzung unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Der Effekt ist in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation ist zwar stärker ausgeprägt als im alternativen Stratum, jedoch ist insgesamt von einer Gleichgerichtetheit der positiven Effekte für TEZ/IVA bezüglich der Verbesserung der subjektiven Gesundheitseinschätzung auszugehen.

4.3.1.3.22.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-127: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,8743
Alter	0,1103
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,3128
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,0039
Typ der RF-Mutation	0,0184
Region	0,2402
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,7504
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,7828
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,3449
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,7476
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,0255
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,2142

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Baseline FEV_1% (< 40 % / ≥ 40 %)", „Typ der RF-Mutation" und „vorangegangene Einnahme von Azithromycin" liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabellen (Tabelle 4-128, Tabelle 4-129 und Tabelle 4-130) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Baseline FEV_1%":

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Baseline FEV_1%"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 Subgruppe		Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM[a]
		Baseline		Woche 8			
		N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert
FEV_1% < 40%	TEZ/IVA PLA	16 15	70,83±38,25 75,56±34,43	16 15	87,50±20,64 75,56±29,46	16,67±32,20 -0,00±17,82	0,884 [0,132;1,636] p=0,0228
FEV_1% ≥ 40%	TEZ/IVA PLA	139 141	88,97±22,12 89,13±19,72	139 139	91,61±18,86 88,49±22,60	2,64±19,69 -0,48±18,38	0,138 [-0,098;0,373] p=0,2512

Quellen: Tab. 01-7 und 01-8 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Typ der RF-Mutation":

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Typ der RF-Mutation; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**	**N**	**Mittelwert ± SD [mmol/l]**		
Klasse V	TEZ/IVA PLA	92 93	84,78±26,80 87,10±22,00	92 92	90,58±19,35 84,78±26,34	5,80±22,97 -2,17±19,65	0,446 [0,154;0,739] p=0,0030
Klassen II bis IV	TEZ/IVA PLA	63 63	90,48±21,11 88,89±21,56	63 62	92,06±18,66 90,86±18,28	1,58±19,33 2,15±15,82	-0,070 [-0,422;0,282] p=0,6939

Quellen: Tab. 08-9 und 08-10 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline-FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Einnahme von Azithromycin":

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Gewichtsprobleme' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Einnahme von Azithromycin"; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges' g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin - nein	TEZ/IVA PLA	95 89	89,47±20,78 91,01±19,31	95 87	90,53±21,00 90,42±19,63	1,05±19,11 -0,38±16,47	0,029 [-0,262;0,320] p=0,8427
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin - ja	TEZ/IVA PLA	60 67	83,33±29,75 83,58±24,19	60 67	92,22±15,49 83,08±27,45	8,89±24,45 -0,50±20,51	0,472 [0,118;0,827] p=0,0094

Quellen: Tab. 01-21 und 01-22 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline FEV_1%; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Baseline FEV_1% (< 40 % / ≥ 40 %)“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einem Baselinewert von < 40 % eine statistisch signifikante Verbesserung der Gewichtsprobleme unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Diese Verbesserung überschreitet jedoch nicht die Schwelle der klinischen Relevanz. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Typ der RF-Mutation“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit einer Klasse V-Mutation eine statistisch signifikante, aber noch nicht klinische relevante Verbesserung der Gewichtsprobleme unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Bezüglich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Einnahme von Azithromycin“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorhergehender Einnahme eine statistisch signifikante Verbesserung der Gewichtsprobleme unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die jedoch nicht die Schwelle der klinischen Relevanz übersteigt. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Es ist anzumerken, dass die Baseline-Werte zu den Gewichtsproblemen auf Studienebene insgesamt und in allen betrachteten Starta separat recht hoch liegen (Werte um 85 bis 90 von 100 möglichen Punkten, was einer bereits bei Baseline als sehr hoch eingeschätzten Lebensqualität hinsichtlich dieser Domäne entspricht), weshalb die unter TEZ/IVA trotzdem erreichten statistisch signifikanten Verbesserungen bei Patienten mit einem Baseline FEV_1% < 40 %, mit Klasse V-Mutationen und mit vorhergehender Einnahme von Azithromycin um so bemerkenswerter sind, auch wenn die klinische Relevanzschwelle jeweils nicht überschritten wird.

4.3.1.3.22.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-131: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚gastrointestinale Symptome' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,7413
Alter	0,0515
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,1043
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9635
Typ der RF-Mutation	0,4340
Region	0,3196
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5502
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,8274
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,7761
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1731
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,2136
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,3109

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-132: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,5209
Alter	0,0093
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,1064
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,1375
Typ der RF-Mutation	0,5793
Region	0,2246
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,2276
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9400
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0257
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,8563
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,3049
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,3956

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Bezüglich der Subgruppenfaktoren „Alter“ und „vorangegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung“ liegen Belege für Effektmodifikation vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-133 und Tabelle 4-134) dargestellt.

Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Alter“:

Tabelle 4-133: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Alter; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges‘ g** **TEZ/IVA – PLA** **[95%-KI]** **p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
<18 Jahre	TEZ/IVA PLA	21 23	53,27±4,75 53,86±4,64	21 23	53,84±4,23 54,16±4,69	0,57±3,51 0,30±3,92	-0,107 [-0,705;0,492] p=0,7213
≥ 18 Jahre	TEZ/IVA PLA	139 136	49,49±8,04 48,92±7,34	138 136	51,03±8,07 47,45±8,50	1,31±6,83 -1,55±6,46	0,584 [0,341;0,826] p<0,0001

Quellen: Tab. 04-3 und 04-4 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline SF-12 körperlicher Komponenten-Score; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry
[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – Subgruppenfaktor „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“:

Tabelle 4-134: Subgruppenergebnisse für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – „Vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie VX14-661-108 **Subgruppe**		**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM[a]**
		Baseline		**Woche 8**		**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 8** **Mittelwert ± SD**	**Mittlere Änderung[b] zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8** **Hedges‘ g TEZ/IVA – PLA [95%-KI] p-Wert**
		N	**Mittelwert ± SD**	**N**	**Mittelwert ± SD**		
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - nein	TEZ/IVA PLA	77 82	50,18±7,78 49,28±7,67	76 83	51,04±7,92 48,74±8,49	0,42±6,40 -0,66±6,16	0,277 [-0,037;0,590] p=0,0834
Vorangegangene Inhalation von hypert. Kochsalzlösung - ja	TEZ/IVA PLA	83 77	49,81±7,82 50,02±6,72	83 76	51,74±7,57 48,08±8,33	1,93±6,52 -1,95±6,18	0,712 [0,390;1,034] p<0,0001

Quellen: Tab. 04-17 und 04-18 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, SE = Standardfehler, MMRM = Mixed Model for Repeated Measurements

[a] MMRM: *mixed model with repeated measurements* (gemischtes Modell mit Messwiederholungen): feste Faktoren: Behandlung, Periode, Studien-Baseline SF-12 körperlicher Komponenten-Score; zufällige Effekte: Patient; Kovarianz-Struktur: Compound Symmetry

[b] angegeben ist der LS Mean der mittleren Änderungen

Bezüglich des Subgruppenfaktors „Alter“ ergibt sich nur in der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung im körperlichen Kompononten-Score SF-12 unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

Auch hinsichtlich des Subgruppenfaktors „vorangegangene Inhalation mit Antibiotika“ ergibt sich nur in der Subgruppe der Patienten mit vorangegangener Inhalation eine statistisch signifikante und klinische relevante Verbesserung im körperlichen Komponenten-Score des SF-12 unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo. Im alternativen Stratum ist der Effekt nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.22.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-135: p-Werte der Interaktionstests für Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,5506
Alter	0,2049
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,1508
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,8335
Typ der RF-Mutation	0,4680
Region	0,7461
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,0993
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9710
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,0563
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,2354
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,8013
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,2065

Quelle: Tabelle 01-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.23 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-136: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,8451
Alter	0,6723
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,7899
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,4825
Typ der RF-Mutation	0,0906
Region	0,7525
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,6205
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,6256
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,3334
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,3975
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,3127
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,9684

Quelle: Tabelle 18-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.24 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-137: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,8354
Alter	0,6112
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,7713
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,7345
Typ der RF-Mutation	0,9634
Region	0,5878
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,7573
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,8980
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,2814
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,5676
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,3345
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,9528

Quelle: Tabelle 19-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.25 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

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

Tabelle 4-138: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,9931
Alter	0,9960
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,9941
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9967
Typ der RF-Mutation	0,9931
Region	0,9932
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,9944
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9961
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9934
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9932
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9935
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,9936

Quelle: Tabelle 20-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.26 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-139: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Erhöhte Transaminasenwerte bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,9744
Alter	0,9773
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,5863
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,9782
Typ der RF-Mutation	0,9880
Region	0,9752
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5455
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9991
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9394
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9762
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,9746
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,5077

Quelle: Tabelle 22-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.27 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-140: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,0262
Alter	0,7412
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,8052
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,3333
Typ der RF-Mutation	0,4551
Region	0,5496
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,8253
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9774
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,3334
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,5268
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,3520
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,8113

Quelle: Tabelle 23-25 in den Zusatzanalysen

Für den Subgruppenfaktor „Geschlecht“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor. Die entsprechenden Subgruppenergebnisse werden in der folgenden Tabelle 4-141 dargestellt.

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	**Behandlung**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis N (%)**	**RR[a] [95%-KI] p-Wert**
männlich	TEZ/IVA PLA	73 72	2 (2,7) 10 (13,9)	0,198 [0,045;0,868] p=0,032
weiblich	TEZ/IVA PLA	89 90	9 (10,1) 6 (6,7)	1,467 [0,552;3,894 p=0,440

Quelle: Tabelle 23-1 und 23-2 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko

[a] GLMM (*Generalized Linear Mixed Model*) mit Behandlung und Behandlungs-Periode als feste Effekte und Patient als zufälliger Effekt. Die Verteilung ist binomial mit logarithmischer Link-Funktionen.

Atemwegs-Symptome als unerwünschte Ereigniskategorie von besonderem Interesse traten bei männlichen Patienten deutlich häufiger unter Placebo als unter TEZ/IVA auf. Dieser Unterschied zugunsten einer besseren Sicherheit/Verträglichkeit von TEZ/IVA ist statistisch signifikant. Bei weiblichen Patienten kann man insgesamt von einer weitgehend ausgeglichenen relativen Häufigkeit zwischen den Behandlungsarmen ausgehen (der beobachtete numerische Unterschied ist nicht statistisch signifikant), wobei die Häufigkeit im TEZ/IVA-Arm für die weiblichen Patienten merklich höher liegt, als für die männlichen. Eine plausible Erklärung für diese Verschiebungen ist nicht bekannt, es kann sich also auch um einen Artefakt aufgrund der sehr zahlreich durchgeführten Tests auf Effektmodifikation für diese Studie handeln.

4.3.1.3.22.28 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 – RCT

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

Tabelle 4-142: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte der Studie VX14-661-108**
Geschlecht	0,2895
Alter	0,5917
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,6569
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,5802
Typ der RF-Mutation	0,7223
Region	0,2422
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,5862
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,9772
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,1261
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,9278
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,6693
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,5536

Quelle: Tabelle 24-25 in den Zusatzanalysen

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation für diesen Endpunkt vor.

4.3.1.3.22.29 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Sicherheit/Verträglichkeit: Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten nach *System Organ Class* (SOC) - RCT

Tabelle 4-143: p-Werte der Interaktionstests für Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Atemwegs-Ereignisse bis Woche 8 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Werte Studie VX14-661-108 nach SOC**				
	Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**	**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**	**Erkrankungen des Nervensystems**	**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**
Geschlecht	0,2868	0,8387	0,6035	0,6734	0,4528
Alter	0,2922	0,3527	0,3771	0,4980	0,9195
Baseline-FEV_1% (< 70% / ≥ 70%)	0,9007	0,7416	0,7662	0,7945	0,8325
Baseline-FEV_1% (< 40% / ≥ 40%)	0,8528	0,0915	0,2333	0,9853	0,9162
Typ der RF-Mutation	0,9310	0,0743	0,1135	0,9062	0,2176
Region	0,2413	0,3369	0,4841	0,4930	0,4543
vorangegangene Inhalation von Antibiotika	0,9091	0,4209	0,6006	0,5946	0,7179
vorangegangene Inhalation von Bronchodilatatoren	0,5102	0,1381	0,2576	0,7151	0,2538
vorangegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	0,9385	0,4832	0,2128	0,6604	0,3463
vorangegangene Inhalation von Corticosteroiden	0,1219	0,7659	0,7200	0,4609	0,3085
Vorangegangene Einnahme von Azithromycin	0,8356	0,1436	0,4363	0,8358	0,8566
Besiedelung mit *Pseudomonas aeruginosa*	0,3951	0,3993	0,5217	0,9241	0,3395

Quelle: Tabelle 24-25 in den Zusatzanalysen

Für keine der zutreffenden fünf SOC's gab es einen Beleg für Effektmodifikation hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren.

4.3.1.3.23 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 zum medizinischen Nutzen aus den obigen Abschnitten zu RCT zusammengefasst. Pro Endpunkt ist der jeweilige Effektschätzer entsprechend seiner Operationalisierung (adjustierte mittlere Änderung und Hedges‘ g, relatives Risiko, oder *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 auf Ebene der Subgruppen erforderlich ist.

Tabelle 4-144: Übersicht über die Ergebnisse der RCT pro Endpunkt

		Effektschätzer **Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR** **[95% KI], p-Wert**	**Inter-aktions-test** **p-Wert**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]		adj. mittl. Änd.: 6,668 [5,491;7,844], p<0,0001	
	männlich	adj. mittl. Änd.: 8,065 [6,043;10,088], p<0,0001	0,0367
	weiblich	adj. mittl. Änd.: 5,547 [4,156;6,939], p<0,0001	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 12,439 [6,993;17,885], p<0,0001	<0,0001
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 5,747 [4,721;6,774], p<0,0001	
	FEV_1% < 70%	adj. mittl. Änd.: 5,900 [4,549;7,251], p<0,0001	0,0436
	FEV_1% ≥ 70%	adj. mittl. Änd.: 8,753 [6,320;11,186], p<0,0001	
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8			
Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%		RR: 2,71 [2,01;3,67], p<0,0001	
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%		RR: 3,58 [2,38;5,39], p<0,0001	
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%		RR: 6,91 [3,01;15,85], p<0,0001	
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]		adj. mittl. Änd.: 11,157 [9,152;13,161], p<0,0001	
	männlich	adj. mittl. Änd.: 13,449 [9,951;16,947], p<0,0001	0,0424
	weiblich	adj. mittl. Änd.: 9,278 [6,978;11,578], p<0,0001	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 19,057 [10,240;27,873], p<0,0001	0,0014
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 9,874 [8,064;11,683], p<0,0001	

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

Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [kg/m^2]		adj. mittl. Änd.: 0,155 [-0,001;0,311], p=0,052	0,0016
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 0,822 [0,268;1,376], p=0,005	
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 0,088 [-0,087;0,216], p=0,465	
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]		adj. mittl. Änd.: -9,287 [-11,824;-6,751], p<0,0001	<0,0001
	Klasse V	adj. mittl. Änd.: -5,836 [-7,811;-3,860], p<0,0001	
	Klassen II bis IV	adj. mittl. Änd.:-16,812[-21,784;-11,841], p<0,0001	
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (PE) innerhalb von 8 Wochen			
Jedwede PE:		RR: 0,57 [0,29;1,16], p=0,122	
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		RR: 0,43 [0,14;1,37], p=0,154	
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		RR: 0,60 [0,15;2,49], p=0,485	
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,543 [0,256;1,147], p=0,110	
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,407 [0,124;1,335], p=0,138	
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,577 [0,136;2,441], p=0,455	
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R			
Kontinuierliche Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		adj. mittl. Änd.: 10,816 [8,303;13,323], p<0,0001	0,0044
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 1,778 [-3,381;6,937], p=0,472	
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 12,305 [9,575;15,034], p<0,0001	
Responderanalysen zu Woche 8 (cut-off Score-Zunahme ≥ 4 Punkte)		RR: 1,87 [1,48;2,35], p<0,0001	
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 24 Wochen			

Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,485 [0,263;0,708], p<0,0001	
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,614 [0,340;0,889], p<0,0001	0,0124
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,169 [-0,215;0,552], p=0,385	
	Azithromycin=nein	Hedges' g: 0,324 [0,036;0,612], p=0,028	0,0253
	Azithromycin=ja	Hedges' g: 0,677 [0,324;1,030], p=0,0002	
	P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,269 [-0,074;0,611], p=0,124	0,0362
	P. aerug.=positiv	Hedges' g: 0,635 [0,341;0,929], p<0,0001	
Rollenfunktion		Hedges' g: 0,262 [0,038;0,486], p=0,022	
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,554 [0,231;0,877], p=0,0009	0,0003
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: -0,080 [-0,395;0,235], p=0,617	
Vitalität		Hedges' g: 0,565 [0,338;0,793], p<0,0001	
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,707 [0,428;0,986], p<0,0001	0,0294
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,308 [-0,090;0,706], p=0,128	
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,426 [0,153;0,699], p=0,002	0,0183
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 0,853 [0,437;1,269], p<0,0001	
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,812 [0,482;1,142], p<0,0001	0,0352
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,393 [0,075;0,711], p=0,016	
	P. aerug. =negativ	Hedges' g: 0,334 [-0,024;0,691], p=0,067	0,0334
	P. aerug. = positiv	Hedges' g: 0,736 [0,439;1,033], p<0,0001	
Gefühlslage		Hedges' g: 0,279 [0,058;0,499], p=0,013	
	Corticosteroide=nein	Hedges' g: 0,042 [-0,300;0,383], p=0,809	0,0309
	Corticosteroide=ja	Hedges' g: 0,455 [0,164;0,746], p=0,002	
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,292 [0,072;0,512], p=0,009	
	FEV_1% < 40%	Hedges' g: -0,355 [-1,076;0,367], p=0,324	0,0432
	FEV_1% ≥ 40%	Hedges' g: 0,357 [0,125;0,589], p=0,003	
Körperbild		Hedges' g: 0,223 [0,003;0,442], p=0,047	
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,398 [0,083;0,712], p=0,014	0,0329
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,047 [-0,263;0,356], p=0,767	
Essstörungen		Hedges' g: 0,142 [-0,078;0,361], p=0,205	

	FEV_1% < 40%	Hedges' g: 0,048 [-0,668;0,764], p=0,891	0,0343
	FEV_1% ≥ 40%	Hedges' g: 0,062 [-0,168;0,293], p=0,596	
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,405 [0,090;0,721], p=0,012	0,0126
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: -0,092 [-0,401;0,217], p=0,557	
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,244 [0,024;0,464], p=0,030	
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 0,738 [0,508;0,968], p<0,0001	
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,071 [-0,758;0,616], p=0,834	0,0016
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,864 [0,617;1,111], p<0,0001	
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,601 [0,326;0,876], p<0,0001	0,0339
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 1,088 [0,661;1,514], p<0,0001	
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,245 [0,021;0,468], p=0,032	
	FEV_1% < 40%	Hedges' g: 0,884 [0,132;1,636], p=0,023	0,0039
	FEV_1% ≥ 40%	Hedges' g: 0,138 [-0,098;0,373], p=0,251	
	Klasse V	Hedges' g: 0,446 [0,154;0,739], p=0,003	0,0184
	Klassen II bis IV	Hedges' g: -0,070 [-0,422;0,282], p=0,694	
	Azithromycin=nein	Hedges' g: 0,029 [-0,262;0,320], p=0,843	0,0255
	Azithromycin=ja	Hedges' g: 0,472 [0,118;0,827], p=0,009	
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,236 [-0,456;-0,163], p=0,035	
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer über 24 Wochen			
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: -0,629 [-1,956;0,727], p=0,316	
Vitalität		Hedges' g: -0,720 [-2,089;0,648], p=0,259	
Gefühlslage		Hedges' g: -0,516 [-1,860;0,828], p=0,402	
Schulaktivitäten		Hedges' g: -0,213 [-1,535;1,109], p=0,719	
Körperbild		Hedges' g: 0,634 [-0,723;1,991], p=0,313	
Essstörungen		Hedges' g: -0,301 [-1,627;1,026], p=0,615	

Therapiebelastung		Hedges' g: -0,861 [-2,251;0,529], p=0,191	
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,441 [-1,778;0,896], p=0,469	
Respiratorische Symptome		Hedges' g: 0,175 [-1,145;1,460], p=0,767	
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,266 [-1,058;1,591], p=0,655	
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,231 [-1,553;1,092], p=0,698	
Morbidität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		Hedges' g: 0,498 [0,275;0,722], p<0,0001	
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,107 [-0,705;0,492], p=0,7213	0,0093
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,584 [0,341;0,826], p<0,0001	
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,277 [-0,037;0,590], p=0,083	0,0257
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 0,712 [0,390;1,034], p<0,0001	
Morbidität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		Hedges' g: 0,249 [0,028;0,470], p=0,027	
Mortalität bis Woche 8		keine Ereignisse	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8		RR: 0,95 [0,86;1,06], p=0,372	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8		RR: 0,57 [0,25;1,32], p=0,189	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten		RR: 0,00 [0,00;-], p=0,984	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte		RR: 2,00 [0,37;10,85], p=0,420	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome		RR: 0,68 [0,33;1,39], p=0,289	
	männlich	RR: 0,20 [0,05;0,87], p=0,032	0,0262
	weiblich	RR: 1,47 [0,55;3,89], p=0,440	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse		RR: 0,63 [0,34;1,17], p=0,141	
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten			

Ereignissen über 8 Wochen (≥ 5%):		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR: 0,78 [0,61;0,997], p=0,047	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 0,93 [0,71;1,22], p=0,622	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,13 [0,74;1,71], p=0,569	
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,55 [0,92;2,62], p=0,101	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,80 [0,50;1,27], p=0,345	

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SF-12 = 12-Item Short Form Health Survey, 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 kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

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 4-145: 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 4-146: 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 4-147: 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 4-148: 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 4-149: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.22.***

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 wurde nicht explizit nach nicht randomiserten vergleichenden Studien gesucht, da zur Bewertung des Zusatznutzens eine RCT und damit folglich eine Studie mit einem höheren Evidenzgrad vorlag; nicht randomisierte vergleichende Studien des pharmazeutischen Unternehmers lagen nicht vor.

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 4-150: 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

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 4-151: 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 4-152: 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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen.

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 zutreffend.

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 4.3.1.3.22.***

Nicht zutreffend.

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 4-153: 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
VX14-661-110	nein[a]	ja	laufend	96 Wochen Behandlung	TEZ 100 mg / IVA 150 mg (oral, morgens) qd zuzüglich IVA 150 mg (oral, abends) qd

Abkürzungen: TEZ = Tezacaftor, IVA = Ivacaftor, qd = einmal täglich
[a] Im Zulassungsantrag bei der EMA 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.

Die Angaben in Tabelle 4-153 entsprechen dem Stand per 17.09.2018.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

Es wurde keine bibliographische Literaturrecherche für weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Studie VX14-661-110 ist die einzige Vertex bekannte relevante Studie, die eine verlängerte Behandlung bzw. eine längere Behandlung als 24 Wochen mit TEZ/IVA untersucht. Es kann darüber hinaus weltweit keine vergleichbare Studie geben, da sich die Relevanz der Darstellung der Studie VX14-661-110 im Rahmen der Nutzenbewertung (trotz des Vorhandenseins der relevanten RCT VX14-661-108) unmittelbar daraus ergibt, dass in in ihr die Patienten der Studie VX14-661-108 eine verlängerte Behandlung mit TEZ/IVA (+ Ivacaftor) erhalten und daher zusätzliche Evidenz vorliegt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Es wurde keine Suche in Studienregistern für weitere Untersuchungen durchgeführt, da es als ausreichend sicher angesehen werden kann, dass es keine weitere relevante Studie mit über 24 Wochen hinaus verlängerter Behandlung mit TEZ/IVA (+ Ivacaftor) geben kann, die bereits Ergebnisse vorweisen kann.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-154: 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						
VX14-661-110	ja	ja	nein	ja (52, 53)	(54)	ja (55)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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.

4.3.2.3.2 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.

Tabelle 4-155: 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**
VX14-661-110	Einarmige, multizentrische Phase-3 *Rollover* Studie	CF-Patienten mit einer homzygoten oder heterozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen, die an einer der im Protokoll definierten Vorgängerstudien des pU teilgenommen hatten. Hier ausschließlich zutreffend und dargestellt: heterozygote Patienten hinsichtlich hF508del, die auf dem zweiten Allel eine der zugelassenen RF-Mutationen tragen (Patienten der Studie VX-14-661-108)	Patienten insgesamt: Placebo→TEZ/IVA: n=390 TEZ/IVA→TEZ/IVA: n=477 Patienten aus der Studie VX14-661-108: Interimsanalyse 1: Placebo→TEZ/IVA: n=78 TEZ/IVA: n=75 Interimsanalyse 2: TEZ/IVA →TEZ/IVA: n=80 TEZ/IVA: n=76 (Erläuterungen zu den Gruppen siehe Fußnote)	96 Wochen	Durchführung in Nordamerika, Europa, Israel und Australien Studienbeginn: 08/2015 Datenbankschluss IA1: 03/2017 Datenbankschluss IA2: 11/2017	unerwünschte Ereignisse; FEV_1%, Schweißchlorid, BMI, Körpergewicht, Körpergröße, zugehörige z-Scores, pulmonale Exazerbationen, Pharmakokinetik

Abkürzungen: pU = pharmazeutischer Unternehmer, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor, IA1 = Interimsanalyse 1, IA2 = Interimsanalyse 2, FEV_1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body-Mass-Index

Erläuterung zu den Gruppen: „Placebo → TEZ/IVA“ und „TEZ/IVA → TEZ/IVA“ bezeichnen die Gruppen von Patienten, die in der Studie VX14-661-108 in Behandlungsperiode 2 Placebo bzw. TEZ/IVA erhielten und die in der hier dargestellten Studie VX14-661-110 mit TEZ/IVA weiterbehandelt wurden.

Tabelle 4-156: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Behandlung**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
VX14-661-110	TEZ 100 mg / IVA 150 mg (oral, morgens) qd zuzüglich IVA 150 mg (oral, abends) qd	Behandlungsdauer: maximal 96 Wochen

Abkürzungen: TEZ = Tezacaftor, IVA = Ivacaftor, qd = einmal täglich

Nahezu alle Patienten, die die Behandlungsperiode 2 der Studie VX15-661-108 begonnen (und auch beendet) hatten, wurden im Rahmen dieser Verlängerungsstudie weiter beobachtet (wegen des crossover-Charakters der Studie kommen nur die Patienten für eine unmittelbare Umstellung auf TEZ/IVA bzw. Fortführung der TEZ/IVA-Therapie in Frage, die in der Behandlungsperiode 2 die jeweiligen Behandlungen (Placebo oder TEZ/IVA und nicht IVA Monotherapie) erhielten). Im Stratum der Patienten, die von Placebo auf TEZ/IVA in Studie VX14-661-110 umgestellt wurden, waren dies zu Interimsanalyse 1 78 von 81 Patienten (96,3 %; zu IA2 waren es dann sogar 80 von 81 Patienten (98,8 %)). Im Stratum der Patienten, deren TEZ/IVA-Behandlung aus Periode 2 der Studie VX14-661-108 in Studie VX14-661-110 fortgeführt wurden, waren es 75 von 78 Patienten (96,2 %; zu IA2 waren es 76 von 78 (97,4 %) der Patienten).

Die Patienten aus der Studie VX14-661-108, die in der Studie VX14-661-110 weiter behandelt und beobachtet werden, sind wegen dieser fast vollständigen Fortführung der Patienten aus der Behandlungsperiode 2 hinsichtlich ihrer Patientencharakteristika und Baselinewerte sehr gut vergleichbar. Dies gilt sowohl zwischen den beiden Strata als auch zum Gesamtkollektiv der Studie VX14-661-108.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen zwei Interimsanalysen der Verlängerungsstudie vor (IA1 und IA2). Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser beiden Interimsanalysen berichtet, wenngleich die Interpretation der Wirksamkeitsdaten primär anhand der zeitlich späteren IA2 erfolgt (deren Datenschnitt erfolgte ca. 7 Monate nach dem für IA1, siehe Tabelle 4-155).

Die Ergebnisse zur Sicherheit/Verträglichkeit liegen für beide IA nur in gepoolter Form vor, d.h. über alle mit TEZ/IVA behandelten Patienten aller Vorgängerstudien der Studie VX14-661-110 zusammengefasst. Für IA2 wurde diese Verträglichkeitsanalyse zudem nur für die Patienten durchgeführt, die mindestens 48 Wochen Behandlungsdauer mit TEZ/IVA aufweisen. Damit sind die Verträglichkeitsdaten der IA2 gar nicht für eine vergleichende Bewertung geeignet. Für eine Beurteilung der Verträglichkeitsdaten sollte daher die IA1 herangezogen werden, jedoch wird diese hier ebenfalls nicht dargestellt, da durch das abweichende (deutlich größere) Patientenkollektiv hier keine Abwägung von Nutzen vs. Schaden/Risiko innerhalb der hier relevanten Patienten der Vorgängerstudie VX14-661-108

möglich ist. Daher muss sich die Interpretation zur Sicherheit/Verträglichkeit zu weiteren Untersuchungen auf qualitative Einschätzungen zum Verträglichkeitsprofil basierend auf IA1 beschränken.

Für die Interimsanalyse 2 werden die Ergebnisse der Behandlung mit TEZ/IVA in Studie VX14-661-110 für eine Dauer von 36 Wochen dargestellt. Es liegen in den Analyse-Tabellen der IA2 auch Daten für eine längere Behandlung vor. Da jedoch für die Interimsanalyse 2 für eine Behandlungsdauer von mindestens 48 Wochen nur noch 70 % (oder weniger) der Patienten der Vorgänger Studie VX14-661-108 in die Auswertung eingehen, werden Ergebnisse für eine Behandlungsdauer von mindestens 48 Wochen wegen des dann hohen Verzerrungspotentials hier nicht dargestellt. Für die dargestellten Auswertungen der IA2 sind jeweils mindestens 90 % der Patienten bis einschließlich Woche 36 auswertbar. Ausnahmen sind die Responderanalysen (intraindividuelle Verbesserung um mindestens 4 Punkte) in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, die nur über 16 Wochen Behandlung in der Studie VX14-661-110 vorliegen. Außerdem werden die Häufigkeiten für das Auftreten pulmonaler Exazerbationen über den gesamten Beobachtungszeitraum zum Zeitpunkt des Datenschnitts der IA2 (14.11.2017) ausgezählt und hier dargestellt. Die Ergebnisse der IA1, die zusätzlich tabellarisch berichtet werden, beziehen sich auf die Dauer der Verlängerung von 16 Wochen.

Die wichtigsten Baseline-Charakteristika der Patienten aus Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108, die in Studie VX14-661-110 fortgeführt behandelt wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle 4-157 dargestellt.

Tabelle 4-157: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel [FAS]

	Studie VX14-661-110			
	Interimsanalyse 1		**Interimsanalyse 2**	
	Placebo → TEZ/IVA N=78	**TEZ/IVA → TEZ/IVA N=75**	**Placebo → TEZ/IVA N=80**	**TEZ/IVA → TEZ/IVA N=76**
Geschlecht, n (%)				
männlich	36 (46,2)	37 (49,3)	36 (45,0)	37 (48,7)
weiblich	42 (53,8)	38 (50,7)	44 (55,0)	39 (51,3)
Alter, Mittelwert ± SD [Jahre]	37,2 ± 14,8	35,1 ± 15,0	36,6 ± 15,0	35,6 ± 15,4
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m^2]	24,8 ± 5,9	24,4 ± 4,8	24,7 ± 5,8	24,5 ± 4,9
Abstammung, n (%)				
kaukasisch	77 (98,7)	74 (98,7)	79 (98,8)	75 (98,7)
schwarz/afroamerikanisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
andere	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
nicht erfasst	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,3)
Ethnie, n (%)				
hispanisch/lateinamerikanisch	1 (1,3)	5 (6,7)	1 (1,3)	5 (6,6)
	77 (98,7)	69 (92,0)	79 (98,8)	70 (92,1)
andere	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (1,3)
nicht erfasst				
Region, n (%)				
Nordamerika	41 (52,6)	35 (46,7)	42 (52,5)	36 (47,4)
Europa[a]	37 (47,4)	40 (53,3)	38 (47,5)	40 (52,6)
Art der *residual function*-Mutation				
Klasse V	46 (59,0)	44 (58,7)	48 (60,0)	44 (57,9)
Klasse II bis IV	32 (41,0)	31 (41,3)	32 (40,0)	32 (42,1)
FEV_1 %, Mittelwert ± SD [%]	62,4 ± 14,8	62,3 ± 14,9	62,2 ± 14,7	62,4 ± 14,8
FEV_1 % zu Baseline, n (%)				
< 40%	9 (11,5)	8 (10,7)	9 (11,3)	8 (10,5)
≥ 40% - < 70%	44 (56,4)	40 (53,3)	46 (57,5)	41 (53,9)
≥ 70% - ≤ 90%	23 (29,5)	27 (36,0)	23 (28,8)	27 (35,5)
> 90%	2 (2,6)	0 (0,0)	2 (2,5)	0 (0,0)
Pseudomonas aeruginosa Kolonisation innerhalb von 2 Jahren vor Screening, n (%)				
positiv	42 (53,8)	44 (58,7)	44 (55,0)	44 (57,9)
negativ	36 (46,2)	31 (41,3)	36 (45,0)	31 (42,1)

[a] Patienten aus Israel und Australien wurden zu Europa gezählt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Ergebnisse der Studie VX14-661-110 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 4-158: Operationalisierungen der dargestellten Endpunkte – weitere Untersuchungen

Endpunkt	Operationalisierung
FEV_1% absolut bzw. relativ	Die Messung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1) erfolgte zu jedem Studienbesuch gemäß den Richtlinien der *American Thoracic Society* sowie nach den im Folgenden beschriebenen Vorgaben. Spirometrie vor der Bronchodilatation war definiert als spirometrische Untersuchung bei einem Patienten ▪ der die Anwendung seines kurzwirksamen β-Agonisten (z. B. Albuterol) oder seines Anticholinergikums (z. B. Ipratropiumbromid) mehr als vier Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner langwirksamen Bronchodilatatoren (z. B. Salmeterol) mehr als zwölf Stunden vor der spirometrischen Untersuchung ausgesetzt hatte und ▪ die Anwendung seiner 1x täglichen langwirksamen Bronchodilatatoren (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 Bronchodilatatoren 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 Bronchodilatatoren 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 Bronchodilatatoren auszusetzen, sollte die spirometrische Untersuchung nach der Bronchdilatation 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 (12). Die Normalisierung des FEV_1 erfolgte nach Hankinson (♀ ab 16 Jahren, ♂ ab 18 Jahren) (50) bzw. nach Wang (♀ 12-15 Jahre, ♂ 12-17 Jahre) (13). Dieser Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_1%) bezeichnet. Die spirometrischen Daten wurden von einem zentralen Provider überprüft. **Interimsanalyse 1:** Es werden die adjustierten absoluten und relativen Veränderungen des FEV_1% von Baseline der Studien VX14-661-108 (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) zu Woche 16 dargestellt. Die Effektschätzer werden mittels MMRM berechnet, in welche folgende Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit und Baseline FEV_1%. **Interimsanalyse 2:** Es werden die unadjustierten absoluten und relativen Veränderungen des FEV_1% von Baseline der Studie VX14-661-110 zu Woche 36 dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Efficacy Set*, welches alle Patienten

	umfasst, die in der Studie VX14-661-108 randomisiert waren und in Behandlungsperiode 2 Placebo oder TEZ/IVA erhielten (und diese Periode beendet hatten) und in der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen.
BMI	Die Messung des Körpergewichts erfolgte zu jedem Studienzeitpunkt. Die Körpergröße wurde zu Studienbeginn sowie für Patienten ≤ 21 Jahren auch während der Studiendauer gemessen. Die Messungen wurden jeweils morgens vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Die Studienteilnehmer sollten dabei keine Schuhe tragen. Der *Body Mass Index* wird anhand folgender Gleichung berechnet: $BMI = \frac{Körpergewicht\ [kg]}{(Körpergröße\ \ [m])^2}$ **Interimsanalyse 1:** Es werden die adjustierten absoluten Veränderungen des BMI von Baseline der Studien VX14-661-108 (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) zu Woche 16 dargestellt. Die Effektschätzer werden mittels MMRM berechnet, in welche folgende Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit und Baseline BMI. **Interimsanalyse 2:** Es werden die unadjustierten absoluten Veränderungen des BMI von Baseline der Studie VX14-661-110 zu Woche 36 dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem *Efficacy Set*, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-108 randomisiert waren und in Behandlungsperiode 2 Placebo oder TEZ/IVA erhielten (und diese Periode beendet hatten) und in der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen.
CFQ-R Atemungs-system	Der CFQ-R ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei zystischer Fibrose. Die Patienten sollten den CFQ-R Fragebogen im Rahmen der Visiten zu jedem Studienbesuch in ihrer Muttersprache übersetzten und validierten Versionen ausfüllen. Der CFQ-R musste vor dem Beginn jeglicher, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Patienten ab 14 Jahren füllten den „CFQ-R Fragebogen für Jugendliche oder Erwachsene“ zu jeder Visite eigenständig aus. Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren (bei Baseline) füllten die Kinder-Version des Fragebogens aus. Anhand des Fragebogens wurden 12 Domänen (≥ 14 Jahre) bzw. 8 Domänen (12-13 Jahre) abgefragt. In diesem Abschnitt werden ausschließlich die Ergebnisse der Domäne „Atmungssystem“ (respiratorische Symptome) dargestellt. Die beiden Versionen für Kinder bzw. Jugendliche/Erwachsene werden für die Auswertung gepoolt. **Interimsanalyse 1:** Es werden die adjustierten absoluten Veränderungen des CRQ-R von Baseline der Studien VX14-661-108 (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) zu Woche 16 dargestellt. Die Effektschätzer werden mittels MMRM berechnet, in welche folgende Kovariablen eingehen: Behandlung, Visit, Behandlung×Visit und Baseline CRQ-R. **Interimsanalyse 2:** Es werden die unadjustierten absoluten und relativen Veränderungen der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R von Baseline der Studie VX14-661-110 jeweils zu Woche

	16 (da nur dafür die nachfolgend erläuterten Responderanalysen vorliegen) und Woche 36 dargestellt. Responderanalyse (IA2): Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R wird als MCID gemäß zuvor unabhängig ermittelter Studienergebnisse definiert . Damit definiert eine Veränderung um mindestens 4 Punkte einen Responder für die Responderanalyse der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Es wird die Anzahl und Rate der Responder zu Woche 16 dargestellt, da Daten für eine längere Behandlungsdauer für diesen Endpunkt in IA2 nicht vorliegen. Baseline ist hierfür jeweils der Baseline-Wert der Patienten des entsprechenden Stratums vor Beginn der Behandlungsperiode 2 in Studie VX14-661-108. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem Efficacy Set, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-108 randomisiert waren und in Behandlungsperiode 2 Placebo oder TEZ/IVA erhielten (und diese Periode beendet hatten) und in der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen.

pulmonale Exazerbationen	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 bzw. die Anteile der Patienten mit • mind. einer pulmonalen Exazerbation • mind. einer pulmonalen Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf dem PE Analysis Set, welches alle Patienten umfasst, die in der Studie VX14-661-108 randomisiert waren und in Behandlungsperiode 2 Placebo oder TEZ/IVA erhielten (und diese Periode beendet hatten) und in der Studie VX14-661-110 TEZ/IVA verabreicht bekamen. Als Zeitraum für die Zählung wird für die Patienten des Stratums „TEZ/IVA → TEZ/IVA“ die gesamte Dauer von der ersten Behandlung mit TEZ/IVA in Studie VX14-661-108 (Beginn von Periode 2) gezählt. Für die Patienten des Stratums „Placebo → TEZ/IVA“ zählt die Zeit vom Beginn der Studie VX14-661-110 („110-Baseline“). Dadurch ist die Angabe der Anzahl der Patienten mit Exazerbationen a priori zuungunsten von „TEZ/IVA →TEZ/IVA“ verzerrt, da der Bewertung ein um 8 Wochen längeres Beobachtungsintervall zu Grunde liegt. Es werden daher zusätzlich die Dauer der TEZ/IVA-Exposition und die geschätzte Ereignisrate/Jahr für beide Strata angegeben. Die Ereignisrate/Jahr wird mittels eines Poisson-Regressionsmodels geschätzt, mit den Faktoren „Art der RF-Mutation“, „Altersgruppe bei Baseline (< 18 vs. ≥ 18 Jahre)“ und „FEV_1% bei Baseline der Studie VX14-661-108“ als unabhängige Variablen im Modell und dem Logarithmus der Behandlungsdauer als offset-Variable.

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 VX14-661-110 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.

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse der Interimsanalyse 1 dargestellt, anschließend diejenigen der Interimsanalyse 2, die dann auch interpretiert werden.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 16 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 1 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-108

Studie VX14-661-110 – Interimsanalyse 1 **Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108**	**Veränderung zu Woche 16 der Verlängerungsphase[a] (Studie VX14-661-110) gegenüber Baseline[b]** **N** **MW [95%-KI] bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**	
Endpunkt	**Stratum Placebo → TEZ/IVA**	**Stratum TEZ/IVA → TEZ/IVA**
FEV_1% absolut, adj. mittlere Änderung	n = 54 4,6 [2,9; 6,3] p<0,001	n = 56 7,4 [5,6; 9,1] p<0,001
FEV_1% relativ [%], adj. mittlere Änderung	n = 54 8,5 [5,6; 11,3] p<0,001	n = 56 12,6 [9,7; 15,5] p<0,001
BMI [kg/m^2], adj. mittlere Änderung	n = 56 0,52 [0,21; 0,83] p=0,001	n = 55 0,74 [0,43; 1,06] p<0,001
CFQ-R „Atmungssystem“, adj. mittlere Veränderung	n = 56 10,8 [6,9; 14,7] p<0,001	n = 56 9,9 [6,0; 13,9] p<0,001
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation[c]: Ereignisrate/Jahr (95%-KI)	n = 80 13 (16,3) 0,34 [0,19; 0,61]	n = 78 11 (14,1) 0,20 [0,10; 0,39]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe[c]: Ereignisrate/Jahr (95%-KI)	n = 80 5 (6,3) 0,07 [0,02; 0,29]	n = 78 2 (2,6) 0,02 [0,00; 0,14]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung[c]: Ereignisrate/Jahr (95%-KI)	n = 80 5 (6,3) 0,08 [0,02; 0,28]	n = 78 3 (3,8) 0,04 [0,01; 0,17]

Quelle: Studienbericht der Interimsanalyse 1 der Studie VX14-661-110

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor, N = Anzahl, MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, FEV_1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, adj. = adjustiert, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised

[a] entspricht 24 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für Patienten, die TEZ/IVA in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 bekommen hatten (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. 16 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für die Patienten, die in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 Placebo erhielten (Placebo → TEZ/IVA).

[b] Baseline entspricht Baseline der Studie VX14-661-110 (Placebo → TEZ/IVA) bzw. Baseline der Studie

VX14-661-108 (TEZ/IVA → TEZ/IVA).
[c] Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die zum Zeitpunkt der IA erreichte Gesamtdauer der Behandlung mit TEZ/IVA berücksichtigt und zwar: in den Studien VX14-661-108 und VX14-661-110 für Patienten im Stratum „TEZ/IVA → TEZ/IVA“) bzw. nur die Behandlungsdauer in der Studie VX14-661-110 für Patienten im Stratum „Placebo → TEZ/IVA“. Diese Dauer pro Stratum akkumuliert stellt die „*time at risk*“ für das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen dar, die den Berechnungen der Ereignisraten/Jahr zugrunde liegen.

Tabelle 4-160: Ergebnisse für relevante Endpunkte der Studie VX14-661-110 zu Woche 36 der Verlängerungsphase – Interimsanalyse 2 für die Subgruppe der Patienten aus der RCT VX14-661-108

Studie VX14-661-110 - Interimsanalyse 2 **Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108**	**Veränderung zu Woche 36 der Verlängerungsphase[a] (Studie VX14-661-110) gegenüber Baseline[b]** **N** **MW ± SD bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)**	
Endpunkt	**Stratum** **Placebo → TEZ/IVA**	**Stratum** **TEZ/IVA → TEZ/IVA**
FEV_1% absolut, mittlere Änderung	n = 73 6,0 ± 6,0	n = 71 -0,6 ± 5,7
FEV_1% relativ, mittlere Änderung	n = 73 10,0 ± 10,2	n = 71 -0,7 ± 8,5
BMI [kg/m^2], mittlere Änderung	n = 77 0,39 ± 1,23	n = 73 0,28 ± 1,14
CFQ-R „Atmungssystem“, mittlere Veränderung zu Woche 16	n = 80 11,3 ± 18,7	n = 74 2,6 ± 16,1
CFQ-R „Atmungssystem“, mittlere Veränderung zu Woche 36	n = 77 12,8 ± 18,6	n = 74 0,9 ± 21,4
CFQ-R „Atmungssystem“: Responder zu Woche 16	n = 79 48 (60,8)[c]	n = 74 46 (62,2)[c]
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation[d]: Ereignisrate/Jahr (95%-Konfidenzintervall)	n = 81 30 (37,0) 0,38 (0,24; 0,61)	n = 78 24 (30,8) 0,22 (0,13; 0,37)
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung[d]: Ereignisrate/Jahr (95%-Konfidenzintervall)	n = 81 9 (11,1) 0,06 (0,02; 0,22)	n = 78 11 (14,1) 0,04 (0,01; 0,17)

Quelle: Studienbericht der Interimsanalyse 2 der Studie VX14-661-110

Abkürzungen: TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor, N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, FEV_1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised

[a] entspricht 44 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für Patienten, die TEZ/IVA in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 bekommen hatten (TEZ/IVA → TEZ/IVA) bzw. 36 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA für die Patienten, die in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 Placebo erhielten (Placebo → TEZ/IVA).

[b] Baseline entspricht Baseline der Studie VX14-661-110, falls nicht gesondert ausgewiesen

[c] Baseline entspricht dem Baseline-Wert vor Beginn von Periode 2 in Studie VX14-661-108

[d] Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die zum Zeitpunkt der IA2 erreichte Gesamtdauer der Behandlung mit TEZ/IVA berücksichtigt und zwar: in den Studien VX14-661-108 und VX14-661-110 für Patienten im Stratum „TEZ/IVA → TEZ/IVA“) bzw. nur die Behandlugsdauer in der Studie VX14-661-110 für Patienten im Stratum „Placebo → TEZ/IVA“. Diese Dauer pro Stratum akkumuliert stellt die „*time at risk*“ für das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen dar, die den Berechnungen der Ereignisraten/Jahr zugrunde liegen (maximal 96 Wochen Verlängerung).

Im Stratum der Patienten, die in Studie VX14-661-110 mit der TEZ/IVA-Behandlung beginnen, werden weitgehend vergleichbare Verbesserungen über 36 Wochen erkennbar, wie sie bereits über 8 Wochen bei Behandlung mit TEZ/IVA in Studie VX14-661-108 erreicht wurden. Dies gilt für die absolute und relative Änderung des FEV1%, für den BMI und für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R. Es zeigen sich sehr gut übereinstimmende Verbesserungen, wenn man – was hier adäquat ist – die reinen Vor-Nach-Änderungen bei TEZ/IVA-Behandlung betrachtet (und nicht die Placebo-adjustierten Effekte, da über einen weitergeführten Placebo-Arm aus Studie VX14-661-110 keine Informationen gewonnen werden können). Dies legt nahe, dass die in Studie VX14-661-108 über 8 Wochen Behandlungsdauer beobachteten Verbesserungen unter TEZ/IVA bei diesen Parametern schon weitgehend ein „Maximaleffekt“ erreicht werden konnte und dieser auch reproduzierbar ist: bei längerer Behandlung stellt er sich auch im Stratum der Patienten, die am Ende der Studie VX14-661-108 Placebo erhielten, weitgehend wieder ein, geht aber in der Größe nicht deutlich über diesen hinaus. Darüber hinaus zeigt sich, dass die Verbesserungen, die während der ersten 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA zu beobachten sind, nachhaltig sind und über einen Zeitraum von mindestens 36 weiteren Wochen erhalten bleiben.

Die Responderrate anhand der CFQ-R Responderdefinition für die Domäne „Atmungssystem“ fällt über insgesamt 16 Wochen leicht niedriger aus, als sie über insgesamt 24 Wochen beobachtet wurde.

Hinsichtlich des Auftretens von pulomonalen Exazerbationen zeigen sich im Stratum der Patienten, die in Studie VX14-661-110 mit der TEZ/IVA-Behandlung beginnen eine niedrige Ereignisdichte (auf die Expositionsdauer bezogene Anzahl von Ereignissen), die bei der um ca. 3,5-fach höheren kumulativen Expositionsdauer in Studie VX14-661-110 im Vergleich zur Studie VX14-661-108 weiterhin sehr niedrig ist und mit der Ereignisdichte für Patienten unter TEZ/IVA in Studie VX14-661-108 sehr gut vergelichbar ist. Dies bestätigt sich auch in der geschätzten Ereignisdichte für das fortgesetzte Stratum „TEZ/IVA → TEZ/IVA“, die noch einmal deutlich unter der in der Studie VX14-661-108 unter TEZ/IVA erreichten Ereignisraten/Jahr liegt.

Zur generellen Sicherheit/Verträglichkeit von TEZ/IVA im Ergebnis der IA2 lässt sich nur interpretieren, dass keine Veränderungen am Verträglichkeitsprofil von TEZ/IVA im Vergleich zu den 8 Wochen Behandlungsdauer der RCT VX14-661-108 erkennbar wurden und dass sich die relativen Häufigkeiten des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht weiter

verändern. Detaillierte Aussagen zur Sicherheit/Verträglichkeit lässt die Auswertung der IA1 und IA2 nicht zu, da diese nicht separat für die Patienten der hier relevanten Vorgänger-Studie angefertigt wurden, sondern im Rahmen des Zulassungsverfahrens akkumuliert über möglichst alle längerfristig mit TEZ/IVA behandelten Patienten.

Insgesamt kann man erkennen, dass bei fortgeführter TEZ/IVA-Behandlung die in den ersten 8 Wochen bereits erreichten Verbesserungen (hinsichtlich Lungenfunktion (FEV_1%), BMI, Lebensqualität und pulmonale Exazerbationen) zumindest erhalten bleiben bzw. sich bei Behandlung über weitere 36 Wochen sogar noch zusätzliche Verbesserungen zeigen (Lebensqualität CFQ-R Domäne „Atmungssystem“, BMI, Exazerbationen). Insgesamt ist jedoch der dominierende Eindruck, dass die wesentlichen und manifesten „Initialeffekte“ unter TEZ/IVA aus Studie VX14-661-108 bei dem Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet B schon nach 8 Wochen Behandlung erstaunlich stabil sind und sich auch für die Patienten, die erstmals mit der TEZ/IVA-Behandlung beginnen, erneut sehr schnell einstellen. Die Ergebnisse der Verlängerungsstudie – und dies folgt aus dargestellten Ergebnissen beiden Behandlungs-Strata – lassen sehr gut das unterstützende Argument ableiten, dass es sich bei den in Studie VX14-661-108 gezeigten Behandlungseffekten unter TEZ/IVA keinesfalls etwa nur um „transiente Kurzzeiteffekte“ handelt, sondern dass diese Behandlungseffekte auch über einen längeren Zeitraum anhalten.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.22.***

Es wurden keine Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1, da keine weiteren Untersuchungen als die dort dargestellten, vorliegen.

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 Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie (RCT) von hoher Qualität herangezogen (VX14-661-108). Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial und ermöglicht den direkten Vergleich zwischen Tezacaftor/Ivacaftor und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Zur Beurteilung des Trends einer verlängerten Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor der Patienten, die an der eingeschlossenen RCT teilgenommen hatten, werden unterstützend die Ergebnisse der Interimsanalyse 2 der nicht randomisierten Studie VX14-661-110 berichtet.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

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

Das Instrument, das zur Erhebung der Lebensqualität herangezogen wird (CFQ-R), ist ein allgemein anerkanntes, im vorligenden Indikationsgebiet der CF validiertes und bereits in früheren Beschlüssen vom G-BA anerkanntes Messinstrument (3-6). Der SF-12 gilt allgemein als validiertes, generisches Instrument zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (7).

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel TEZ/IVA und der zVT aus der dargestellten RCT VX14-661-108 und ist somit vom Evidenzgrad Ib. Weitere RCT konnten nicht identifiziert werden. Supportiv wurden unter „weitere Untersuchungen“ noch die Ergebnisse einer nicht vergleichenden Verlängerungsstudie dieser RCT dargestellt und diskutiert (VX14-661-110). Diese wird jedoch nicht direkt zur Begründung und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 4-161: Übersicht über Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens RCT pro Endpunkt

		Effektschätzer **Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR** **[95% KI], p-Wert**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]		adj. mittl. Änd.: 6,668 [5,491;7,844], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	männlich	adj. mittl. Änd.: 8,065 [6,043;10,088], p<0,0001	
	weiblich	adj. mittl. Änd.: 5,547 [4,156;6,939], p<0,0001	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 12,439 [6,993;17,885], p<0,0001	
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 5,747 [4,721;6,774], p<0,0001	
	FEV_1% < 70%	adj. mittl. Änd.: 5,900 [4,549;7,251], p<0,0001	
	FEV_1% ≥ 70%	adj. mittl. Änd.: 8,753 [6,320;11,186], p<0,0001	
Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8 Schwellenwert < 3% vs. ≥ 3%		RR: 2,71 [2,01;3,67], p<0,0001	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Schwellenwert < 5% vs. ≥ 5%		RR: 3,58 [2,38;5,39], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Schwellenwert < 10% vs. ≥ 10%		RR: 6,91 [3,01;15,85], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [%]		adj. mittl. Änd.: 11,157 [9,152;13,161], p<0,0001	Diese Operationalisierung des Endpunktes wurde nicht zusätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
	männlich	adj. mittl. Änd.: 13,449 [9,951;16,947], p<0,0001	
	weiblich	adj. mittl. Änd.: 9,278 [6,978;11,578], p<0,0001	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 19,057 [10,240;27,873], p<0,0001	
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 9,874 [8,064;11,683], p<0,0001	

Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [kg/m²]		-	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 0,822 [0,268;1,376], p=0,005	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 0,088 [-0,087;0,216], p=0,465	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8 [mmol/l]		adj. mittl. Änd.: -9,287 [-11,824;-6,751], p<0,0001	Kein eigenständiger Beleg für einen Zusatznutzen
	Klasse V	adj. mittl. Änd.: -5,836 [-7,811;-3,860], p<0,0001	
	Klassen II bis IV	adj. mittl. Änd.:-16,812[-21,784;-11,841], p<0,0001	
Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation (PE) innerhalb von 8 Wochen			
Jedwede PE:		RR: 0,57 [0,29;1,16], p=0,122	Zusatznutzen nicht belegt
PE mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe:		RR: 0,43 [0,14;1,37], p=0,154	Zusatznutzen nicht belegt
PE mit notwendiger Hospitalisierung:		RR: 0,60 [0,15;2,49], p=0,485	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,543 [0,256;1,147], p=0,110	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,407 [0,124;1,335], p=0,138	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen		HR: 0,577 [0,136;2,441], p=0,455	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R			
Kontinuierliche Veränderung zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		-	
	< 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 1,778 [-3,381;6,937], p=0,472	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	adj. mittl. Änd.: 12,305 [9,575;15,034], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalysen zu Woche 8 (cut-off Score ≥ 4 Punkte Verbesserung)		RR: 1,87 [1,48;2,35], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen

			Zusatznutzen
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8			
Körperliches Wohlbefinden		-	
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,614 [0,340;0,889], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,169 [-0,215;0,552], p=0,385	Zusatznutzen nicht belegt
	Azithromycin=nein	Hedges' g: 0,324 [0,036;0,612], p=0,028	Zusatznutzen nicht belegt
	Azithromycin=ja	Hedges' g: 0,677 [0,324;1,030], p=0,0002	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	P. aerug.=negativ	Hedges' g: 0,269 [-0,074;0,611], p=0,124	Zusatznutzen nicht belegt
	P. aerug.=positiv	Hedges' g: 0,635 [0,341;0,929], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion		-	
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,554 [0,231;0,877], p=0,0009	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: -0,080 [-0,395;0,235], p=0,617	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität		-	
	FEV_1% < 70%	Hedges' g: 0,707 [0,428;0,986], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	FEV_1% ≥ 70%	Hedges' g: 0,308 [-0,090;0,706], p=0,128	Zusatznutzen nicht belegt
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,426 [0,153;0,699], p=0,002	Zusatznutzen nicht belegt
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 0,853 [0,437;1,269], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,812 [0,482;1,142], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,393 [0,075;0,711], p=0,016	Zusatznutzen nicht belegt
	P. aerug. =negativ	Hedges' g: 0,334 [-0,024;0,691], p=0,067	Zusatznutzen nicht belegt
	P. aerug. = positiv	Hedges' g: 0,736 [0,439;1,033], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Gefühlslage		-	
	Corticosteroide=nein	Hedges' g: 0,042 [-0,300;0,383], p=0,809	Zusatznutzen nicht belegt
	Corticosteroide=ja	Hedges' g: 0,455 [0,164;0,746], p=0,002	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen		-	
	FEV_1% < 40%	Hedges' g: -0,355 [-1,076;0,367], p=0,324	Zusatznutzen nicht belegt
	FEV_1% ≥ 40%	Hedges' g: 0,357 [0,125;0,589], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		-	
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,398 [0,083;0,712], p=0,014	Zusatznutzen nicht belegt
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: 0,047 [-0,263;0,356], p=0,767	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		-	
	FEV_1% < 40%	Hedges' g: 0,048 [-0,668;0,764], p=0,891	Zusatznutzen nicht belegt
	FEV_1% ≥ 40%	Hedges' g: 0,062 [-0,168;0,293], p=0,596	Zusatznutzen nicht belegt
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,405 [0,090;0,721], p=0,012	Zusatznutzen nicht belegt
	Kochsalzlösung=ja	Hedges' g: -0,092 [-0,401;0,217], p=0,557	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,244 [0,024;0,464], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		-	
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,071 [-0,758;0,616], p=0,834	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,864 [0,617;1,111], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Antibiotika=nein	Hedges' g: 0,601 [0,326;0,876], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Antibiotika=ja	Hedges' g: 1,088 [0,661;1,514], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Gewichtsprobleme		-	
	FEV_1% < 40%	Hedges' g: 0,884 [0,132;1,636], p=0,023	Zusatznutzen nicht belegt
	FEV_1% ≥ 40%	Hedges' g: 0,138 [-0,098;0,373], p=0,251	Zusatznutzen nicht belegt
	Klasse V	Hedges' g: 0,446 [0,154;0,739], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt
	Klassen II bis IV	Hedges' g: -0,070 [-0,422;0,282], p=0,694	Zusatznutzen nicht belegt
	Azithromycin=nein	Hedges' g: 0,029 [-0,262;0,320], p=0,843	Zusatznutzen nicht belegt
	Azithromycin=ja	Hedges' g: 0,472 [0,118;0,827], p=0,009	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,236 [-0,456;-0,163], p=0,035	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl des CFQ-R für Eltern/Betreuer zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8			
Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: -0,629 [-1,956;0,727], p=0,316	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität		Hedges' g: -0,720 [-2,089;0,648], p=0,259	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage		Hedges' g: -0,516 [-1,860;0,828], p=0,402	Zusatznutzen nicht belegt
Schulaktivitäten		Hedges' g: -0,213 [-1,535;1,109], p=0,719	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: 0,634 [-0,723;1,991], p=0,313	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		Hedges' g: -0,301 [-1,627;1,026], p=0,615	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: -0,861 [-2,251;0,529], p=0,191	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: -0,441 [-1,778;0,896], p=0,469	Zusatznutzen nicht belegt
Respiratorische Symptome		Hedges' g: 0,175 [-1,145;1,460], p=0,767	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,266 [-1,058;1,591], p=0,655	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,231 [-1,553;1,092], p=0,698	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung der Punktzahl des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		-	
	< 18 Jahre	Hedges' g: -0,107 [-0,705;0,492], p=0,7213	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,584 [0,341;0,826], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	Kochsalzlösung=nein	Hedges' g: 0,277 [-0,037;0,590], p=0,083	Zusatznutzen nicht belegt

	Kochsalzlösung =ja	Hedges' g: 0,712 [0,390;1,034], p<0,0001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl des mentalen Komponenten-Scores des SF-12 zum Mittelwert aus Woche 4 und Woche 8		Hedges' g: 0,249 [0,028;0,470], p=0,027	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 8		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8		RR: 0,95 [0,86;1,06], p=0,372	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8		RR: 0,57 [0,25;1,32], p=0,189	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten		RR: 0,00 [0,00;-], p=0,984	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte		RR: 2,00 [0,37;10,85], p=0,420	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome		-	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
	männlich	RR: 0,20 [0,05;0,87], p=0,032	
	weiblich	RR: 1,47 [0,55;3,89], p=0,440	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse		RR: 0,63 [0,34;1,17], p=0,141	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen über 8 Wochen (≥ 5%):			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		RR: 0,78 [0,61;0,997], p=0,047	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		RR: 0,93 [0,71;1,22], p=0,622	Zusatznutzen nicht belegt

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,13 [0,74;1,71], p=0,569	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	RR: 1,55 [0,92;2,62], p=0,101	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR: 0,80 [0,50;1,27], p=0,345	Zusatznutzen nicht belegt

Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, BMI = Body Mass Index, PE = pulmonale Exazerbation, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SF-12 = 12-Item Short Form Health Survey, P. aerug. = Pseudomonas aeruginosa

Im Folgenden werden die Einschätzungen zum Zusatznutzen in Tabelle 4-161 für die patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen belegen, erläutert.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV_1% zu Woche 8. Außerdem wurde anhand von Responderanalysen mit mehreren Schwellenwerten (3 %, 5 % und 10 % Verbesserung) untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter TEZ/IVA auch als klinisch relevant einzustufen sind.

Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung des Mittelwertes zu Woche 4 und Woche 8 versus Baseline) unter TEZ/IVA bezüglich des FEV_1% liegen bei 6,7 % des Normwertes im Vergleich zu Placebo und sind statistisch signifikant. Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV1) wird vom Patienten als solche wahrgenommen und bedeutet Verbesserungen in seiner Belastbarkeit und in seiner Bewältigung des Alltags. Dies wird (siehe dazu später) auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt.

Die Veränderungen unter TEZ/IVA im Vor-Nach-Vergleich zeigen weiterhin, dass unter dieser Behandlung die Lungenfunktion verbessert wird und nicht nur eine Verlangsamung der Verschlechterung der Lungenfunktion erreicht wird. Im Vergleich dazu bleiben die Werte bezüglich des FEV_1% für den Placebo-Arm im Studienverlauf im Mittel unverändert. Wegen der prädiktiven Wertigkeit der Lungenfunktion für die Mortalität bedeutet dies gleichzeitig die Grundlage für eine Verlängerung der Lebenserwartung.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für 3 der 12 geprüften Subgruppen-Faktoren vor: Geschlecht, Alter bei Baseline und Lungenfunktion bei Baseline selbst (FEV_1% < 70 % vs. ≥ 70 %). Im Resultat zeigt sich jedoch, dass es für jede der Subgruppen ebenfalls zu deutlichen Verbesserungen der FEV_1% unter TEZ/IVA kam, die auch jeweils statistisch signifikant sind. Obwohl es naturgemäß numerische Unterschiede in der Effektstärke zwischen den jeweiligen Subgruppen gab, sind diese nicht im Sinne einer qualitativen Effektmodifikation zu interpretieren, und es kann daher von einer Gleichgerichtetheit hinsichtlich aller Subgruppeneffekte ausgegangen werden. Dies berechtigt zu einer Einschätzung des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Die mittleren relativen Veränderungen der FEV_1% (mit reichlich 11 % Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo, die statistisch signifikant ist) bestätigen das Ausmaß des Zusatznutzens, jedoch soll die relative Veränderung nur zur Bestätigung des Ergebnisses hinsichtlich der absoluten Verbesserung und nicht zu einer gesonderten Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Durch die zusätzlich zur mittleren absoluten Veränderung dieses Endpunkts vorgelegten Responderanalysen für die absoluten Änderungen des FEV_1% wird ebenfalls deutlich, dass der gezeigte positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion auch klinische Relevanz besitzt.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV_1% für Schwellenwerte von 3 %, 5 % und 10 % zeigen bei einem deutlich ausgeprägten Effekt (relative Risiken zwischen ca. 2,7 und 7) jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit unter TEZ/IVA.

Vor diesem Hintergrund wird das gezeigte Ergebnis für den absoluten Schwellenwert von 3 % als bisher nicht erreichte, moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit als geringer Zusatznutzen eingeschätzt. Dies ist durch das mit dem Schwellenwert von 3 % verbundene Ausmaß der Verbesserung begründet. Für die beiden höheren Schwellenwerte von 5 % und 10 % handelt es sich angesichts des Ausmaßes des belegten Effektes jedoch um eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung und damit um einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Durch diese Responderanalysen wird deutlich, welches Ausmaß der positive Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung der Lungenfunktion (für die Patienten, also auf Individualebene) besitzt und dass er außerdem auf Gruppenebene klinische Relevanz besitzt.

Belege auf Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt (alle drei Operationalisierungen der Responderanalysen wie beschrieben) bei keinem der 12 geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 hat sich auch gezeigt, dass bei Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-108 über weitere 36 Wochen die Lungenfunktion bei Behandlung mit TEZ/IVA unverändert bleibt (Änderung in der Verlängerungsphase ist statistisch nicht signifikant). D.h. der nach 8 Wochen erreichte Effekt ist bereits nach dieser Behandlungsdauer stabil und bleibt auch erhalten. Zusätzlich unterstützen die Ergebnisse dieser Verlängerungsstudie für das Stratum der Patienten, die in dieser Studie erstmalig und für 36 Wochen mit TEZ/IVA behandelt wurden, die Ergebnisse der RCT dahingehend, dass auch diese Patienten eine Verbesserung in der FEV_1% von 6 % erreicht haben, was eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Effekt der RCT zeigt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt der absoluten Änderung des prozentualen Anteils der forcierten Einsekundenkapazität am Normwert (FEV_1%) konnte in der Gesamtschau gezeigt werden, dass mit dem nachgewiesenen Behandlungseffekt unter TEZ/IVA versus Placebo bezüglich dieses Endpunktes (mittlere absolute Veränderung sowie Responderanalysen) ein beträchtlicher Zusatznutzen begründet ist. Es liegt damit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

In der Studie ergab sich eine mittlere Verbesserung des BMI um 0,16 kg/m^2 unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo, die nicht statistisch signifikant ist. Es trat jedoch ein Beleg auf Effektmodifikation für diesen Endpunkt hinsichtlich des Faktors Alter auf. Da die Ergebnisse in beiden Subgruppen sich von der Größe des positiven Effektes unter TEZ/IVA deutlich unterscheiden und die Veränderung nur in der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) statistisch signifikant ist, müssen hier die Ergebnisse auf Subgruppenniveau interpretiert werden. Bei den jüngeren Patienten liegt eine sehr ausgeprägte Verbesserung im BMI von 0,82 kg/m^2 vor, die statistisch signifikant ist; in der alternativen Subgruppe liegt, wie schon beschrieben, nur eine sehr viel geringere und nicht statistisch signifikante Verbesserung vor. Es ist hervorzuheben, dass eine so ausgeprägte Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo über nur 8 Wochen Behandlung ein bisher bei CF-Patienten kaum erreichter Effekt ist, der auch gerade dadurch, dass er bei den jüngeren Patienten so deutlich ausfällt, weitere positive Implikationen für die Entwicklung dieser noch jungen Patienten für deren weiteren Verlauf hat (bessere Ernährungssituation, bessere körperliche Entwicklung und damit im Zusammenhang schließlich auch bessere Prognose für die Lungenfunktion).

Im Gesamtkollektiv der in der Verlängerungsstudie VX14-661-110 für 36 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelten Patienten, verbessert sich der BMI um weitere 0,28 kg/m^2 (im Vergleich zu Baseline der Verlängerungsstudie). Diese zusätzliche Aussage unterstützt ebenfalls das Ergebnis aus der RCT nach 8 Wochen Behandlung. Der Zuwachs im BMI, der über 36 Wochen für die Patienten erreicht wird, die in der Verlängerungsstudie erstmals mit TEZ/IVA behandelt wurden (0,39 kg/m^2) entspricht dem ebenfalls recht gut und stützt damit die generell überlegene Wirksamkeit von TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des BMI.

In der Gesamtschau wird das Ergebnis bezüglich der Verbesserung des BMI unter TEZ/IVA seinem Ausmaß nach als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und somit als beträchtlicher Zusatznutzen für TEZ/IVA eingestuft. Wegen des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration

Die Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration soll nur supportiv interpretiert werden und nicht als eine eigenständige Komponente der Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die gezeigte statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA (versus Placebo) belegt, dass das kausale Wirkprinzip von TEZ/IVA auch bei den Patienten der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet B funktioniert. Folgerichtig werden in mehreren Aspekten des Zusatznutzens (Morbidität, Lebensqualität) Verbesserungen unter TEZ/IVA nachgewiesen, die ihrerseits einen patientenrelevanten Zusatznutzen begründen.

Von den 12 untersuchten Subgruppenfaktoren ergab sich der Faktor „Typ der RF-Mutation“ als Beleg für Effektmodifikation. Die Effekte in den beiden Subgruppen waren jedoch bei unterschiedlicher numerischer Stärke beide jeweils statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA und können insgesamt als gleichgerichtet interpretiert werden. Von daher gilt der supportive Beleg auf die Senkung der Schweißchloridkonzentration für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet B.

Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation in 8 Wochen sowie **Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation**

Pulmonale Exazerbationen sind für Patienten mit CF generell eine eher häufige, im Krankheitsverlauf in der Häufigkeit noch zunehmende, in der Regel sehr belastende und risikoreiche Komplikation. Diese gilt als im Krankheitsverlauf wegen der Besiedelung mit agressiven und oft antibiotikaresistenten Erregern zunehmend schwer zu behandelnd und darüber hinaus die Krankheitsprogression und die Lebenserwartung negativ beeinflussend. Die Verhinderung pulmonaler Exazerbationen ist daher ein bedeutendes Behandlungsziel in der Therapie der CF. Insgesamt ist aber zu berücksichtigen, dass die generelle Exazerbationsneigung bei heterozygoten Patienten mit einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel geringer ist, als für Patienten die hF508del sind. Zusätzlich sind ebenfalls vorhersehbar über einen Behandlungs-Zeitraum von 8 Wochen deutlich weniger Exazerbationsereignisse zu erwarten, als über beispielsweise 24 Wochen.

Analysiert wurde hier die Zahl der Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (in den Kategorien „jedwede pulmonale Exazerbation“, „Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig waren“ sowie „Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“) und die Zeit, bis zum ersten Auftreten einer pulmonalen Exazerbation in einer der drei Kategorien. Trotz sowohl eines sehr konsistenten numerischen Trends im Sinne einer geringeren Anzahl von Patienten mit pulmonalen Exazerbationen unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo als auch einer längeren Zeit bis zu deren Auftreten (in jeweils allen drei Kategorien) erreichen diese Trends keine statistische Signifikanz.

Dies ist sehr wahrscheinlich der insgesamt geringen Häufigkeit dieser Ereignisse zuzuschreiben, was wiederum angesichts der Behandlungsdauer von 8 Wochen und der Patientenzahl in der Studie verdeutlicht, dass die Power, um hier auch ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen, in der Studie gering war (Studie war für diese sekundären Endpunkte nicht gepowert). Die Homogenität der numerischen Trends hinsichtlich aller sechs untersuchten Endpunkte ist jedoch besonders hervorzuheben, da sie die Erwartung eines tatsächlichen positiven Effekts für TEZ/IVA bestärkt. Es traten keine Subgruppeneffekte hinsichtlich der zwölf geprüften Faktoren auf. Aufgrund der hier vorgelegten Evidenz kann derzeit kein Beleg für einen Zusatznutzen für TEZ/IVA abgeleitet werden. Jedoch bestätigen auch die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX14-661-108, dass auch bei Weiterbehandlung mit TEZ/IVA über weitere 36 Wochen die Exazerbationshäufigkeit weiterhin niedrig bleibt und

somit nahelegt, dass bei kontinuierlicher Behandlung mit TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung in der Vermeidung dieser schwerwiegenden Ereignisse erreicht werden kann.

Lebensqualität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, ergibt sich eine bedeutsame mittlere Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo um 10,8 Punkte. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant.

Bezüglich der mittleren Veränderung ergab sich ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Alter. In der Subgruppe der jüngeren Patienten (< 18 Jahre) ergab sich ein geringerer numerischer Trend zu einer Verbesserung unter TEZ/IVA, der keine statistische Signifikanz erreicht. Für die Subgruppe der älteren Patienten (≥ 18 Jahre) ergab sich eine sehr ausgeprägte statistisch signifikante mittlere Verbesserung von 12,3 Punkten. Diese Effektmodifikation ist vom Krankheitsverlauf auch plausibel, da die (zudem deutlich kleinere Subgruppe der) jüngeren Patienten ihre Lebensqualität zu Baseline bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ mit im Mittel ca. 81 von 100 möglichen Punkten um ca. 15 Punkte deutlich positiver einschätzten als die älteren Patienten. Dies entspricht der bei den Patienten im Anwendungsgebiet B bis zu einem Alter von 18 Jahren auch geringeren Einschränkung bezüglich der Lungenfunktion. Durch die hohe Einschätzung der Lebensqualität bei Baseline ergibt sich für die jüngeren Patienten bereits eine deutlich geringere Chance zur Verbesserung – unabhängig von der Behandlung. Insofern – und unter dem Aspekt der Langzeitbehandlung für die Patienten im Indikationsgebiet – ist gerade durch den besonders ausgeprägten Effekt bei den älteren Patienten der zu erwartende Zusatznutzen als sehr relevant einzustufen.

Zusätzlich ist die dazugehörige Responderanalyse bezüglich der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R für das Gesamtkollektiv statistisch signifikant zugunsten von TEZ/IVA (es traten keine Belege für Effektmodifikation auf). Damit ist belegt, dass die beschriebene mittlere Veränderung auch für das Gesamtkollektiv klinisch relevant ist. Die Ergebnisse zur Domäne „Atmungssytem“ des CFQ-R belegen auf sehr eindrucksvolle Weise, dass die bereits diskutierten deutlichen Verbesserungen bezüglich der Lungenfunktion (gemessen mittels der FEV_1%) vom Patienten wahrgenommen werden.

In der Verlängerungsstudie VX14-661-110 bleibt die Einschätzung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über weitere 36 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA praktisch konstant. Für Patienten, die erstmalig (über 36 Wochen) mit TEZ/IVA behandelt werden, ergibt sich eine mittlere Verbesserung von 12,8 Punkten bezüglich der Domäne „Atmungssystems“ des CFQ-R. Dies bestätigt den in der RCT VX14-661-108 über 8 Wochen gezeigten positiven Effekt.

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse zur mittleren Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R und der dazugehörigen Responderanalyse eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für das Gesamtkollektiv,

konkret eine bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Verbesserung rechtfertigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

In vier der elf nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R liegen ebenfalls deutliche Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo vor. Diese traten bezüglich „körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ auf. In allen anderen nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R lagen entweder nur numerische Verbesserungen unter TEZ/IVA vor, die nicht statistisch signifikant wurden bzw. waren statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von TEZ/IVA hinsichtlich der Relevanzschwelle (Hedges‘ g) klein, so dass eine klinische Relevanz nicht bestätigt werden konnte.

Bei allen vier genannten Domänen mit statistisch signifikanten positiven Veränderungen („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“), die auch klinisch relevant waren (beurteilt über das Hedges‘ g der Effekte), traten Belege für Effektmodifikationen auf. Diese können nicht durchgängig als gleichgerichtet eingestuft werden, weshalb eine Beurteilung für keine der vier Domänen auf dem Niveau der Gesamtstudie möglich ist.

Bei der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ lagen Belege für Effektmodifikation für die Faktoren „FEV_1% bei Baseline“, „vorhergegangene Einnahme von Azithromycin“ und „Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“ vor. Der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trat für die Subgruppen der Patienten mit einer Basline-FEV_1% von < 70 % und bei vorhergegangener Einnahme von Azithromycin auf, sowie bei Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „körperliches Wohlbefinden“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen war zumindest ein positiver Trend zugunsten von TEZ/IVA zu erkennen, jedoch waren numerisch positive Effekte entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „Rollenfunktion“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation für den Faktor „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Dabei ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung vorlag. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Rollenfunktion“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Bei der Domäne „Vitalität“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „FEV_1% bei Baseline“, „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“, „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ und „Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa“ vor. Es lagen jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („Vitalität“) für die folgenden Subgruppen vor: Patienten mit einer Baseline-FEV_1% von < 70 %, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von Antibiotika, Patienten ohne eine vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung sowie Patienten, bei denen in den vorhergehenden zwei Jahren bereits eine Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa vorlag. Für diese Subgruppen wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „Vitalität“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In den jeweils alternativen Subgruppen waren numerisch positive Effekte zugunsten von TEZ/IVA entweder nicht statistisch signifikant oder zwar statistisch signifikant, jedoch hinsichtlich der klinischen Relevanzschwelle zu gering ausgeprägt, um einen Zusatznutzen als belegt betrachten zu können.

Bei der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ lagen Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ vor. Hinsichtlich des Subgruppenfaktors „vorhergegangene Inhalation von Antibiotika“ kann von einer Gleichgerichtetheit der positiven Veränderungen zugunsten von TEZ/IVA versus Placebo ausgegangen werden. Hinsichtlich der anderen Subgruppenfaktoren ist festzustellen, dass der jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA in dieser Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Lediglich in der Domäne „gastrointestinale Symptome“ lag eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter TEZ/IVA versus Placebo vor, deren Ausmaß, beurteilt über Hedges‘ g, war jedoch gering, so dass hier nicht von klinisch relevanter Verschlechterung auszugehen ist. Für diese Fälle wurde nicht auf das Vorliegen eines Zusatznutzens geschlossen.

Andererseits kann diskutiert werden, dass die deutlicheren Ergebnisse weitgehend in den jeweiligen Subgruppen der „schwerer erkrankten Patienten“ auftraten (d.h. Patienten, deren

Charakteristika darauf hindeuten, dass bei ihnen die Erkrankung bereits fortgeschrittener ist bzw. Faktoren vorlagen, die im Vorfeld der Studie bereits zu einen höheren Bedarf an Komponenten der BSC geführt hatten). Diese Beobachtung könnte im Zusammenhang mit der Behandlungsdauer von 8 Wochen dazu geführt haben, dass tatsächlich die ausgeprägteren Behandlungseffekte unter TEZ/IVA in der vorliegenden RCT VX14-661-108 zunächst nur für diese „schwereren Patienten“ nachweisbar waren, wobei deren kleinerer Stichprobenumfang dazu geführt haben könnte, dass statistische Signifikanzen nicht erreicht wurden..

In der Gesamtschau liegen auch für vier nicht-respiratorische Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (CFQ-R) Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor („körperliches Wohlbefinden“, „Rollenfunktion“, „Vitalität“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“). Diese Domänen – im Zusammenhang mit der bereits gesondert dargestellten Domäne „Atmungssystem“, für die ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für TEZ/IVA versus Placebo festgestellt werden konnte, zeigen ein konsistentes Bild, dass durch die Behandlung mit TEZ/IVA das Gesamtbefinden des Patienten, vermittelt primär über die verbesserte Lungenfunktion, positiv beeinflusst werden konnte. Dies spiegelt sich in dieser konsistenten Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eindrücklich wider.

Lebensqualität: Veränderung des CFQ-R (Version für Eltern/Betreuer)

Die Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die wenigen Patienten (n=5 pro Behandlung), die in der Studie noch nicht 14 Jahre alt waren – und daher die Beurteilung der Lebensqualität zusätzlich durch die Eltern bzw. Betreuungspersonen erfolgte, waren in allen Domänen nicht statistisch signifikant. Aus diesen Ergebnissen lässt sich daher nicht das Vorliegen eines Zusatznutzens ableiten. Wegen der geringen Patientenzahl waren für diese Endpunkte keine Subgruppenanalysen erforderlich.

Lebensqualität: Veränderung im körperlichen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den körperlichen Komponenten-Score eine statistisch signifikante und auch klinisch relevante (beurteilt über Hedges‘ g) Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo. Es lagen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation für die Faktoren „Alter“ und „vorhergegangene Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung“ vor. Hinsichtlich des Alters ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für die Subgruppen der Patienten ≥ 18 Jahre auftrat. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (Patienten < 18 Jahre) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann. Hinsichtlich einer vorhergegangenen Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung ist festzustellen, dass der statistisch signifikante und klinisch

relevante Effekt für eine Verbesserung unter TEZ/IVA für die Subgruppen der Patienten auftrat, die bereits hypertone Kochsalzlösung inhaliert hatten. Für diese Subgruppe wird somit das Vorliegen einer bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 festgestellt, was einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. In der alternativen Subgruppe (keine vorhergegangene Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung) lag eine statistisch nicht signifikante Verbesserung vor, so dass ein Zusatznutzen dafür nicht als belegt betrachtet werden kann.

Insgesamt ist der in den Subgruppen gezeigte Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich des körperlichen Komponenten-Scores des SF-12 als eine weitere Entsprechung der positiven Behandlungseffekte unter TEZ/IVA hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu interpretieren, die sich analog auch in den Verbesserungen der diskutierten Domänen des CFQ-R gezeigt haben.

Lebensqualität: Veränderung im mentalen Komponenten-Score des SF-12

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des SF-12, ergab sich für den mentalen Komponenten-Score eine deutliche und statistisch signifikante Verbesserung unter TEZ/IVA versus Placebo. Diese erreichte bei Beurteilung mittels Hedges‘ g eine geringe klinische Relevanz, die in dieser Größenordnung noch nicht zu einem Hinweis eines Zusatznutzens Anlass gibt. Belege auf Effektmodifikation traten für diesen Endpunkt nicht auf.

Mortalität

Zur Beurteilung der Mortalität traten in der Studie keine Ereignisse auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund konnten auch keine Subgruppenanalysen für die Mortalität durchgeführt werden. Es sei jedoch hierzu nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV_1% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitte 4.2.5.2 und 4.5.4). Zudem sind bei CF auch die Parameter BMI und Exazerbationen mit der Mortalität assoziiert (3-6, 8).

Sicherheit/Verträglichkeit:

Für keinen der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt hatten) liegen statistisch signifikante Unterschiede vor. Das bedeutet, dass sich die Ereignishäufigkeiten für diese Nebenwirkungskategorien zwischen TEZ/IVA nicht auffällig gegenüber Placebo unterscheiden und damit eine ausgezeichnete Sicherheit/Verträglichkeit des hier zu bewertenden Arzneimittels TEZ/IVA im Vergleich zur zVT (Placebo + BSC) festzustellen ist.

Sicherheit/Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Anzahl der Patienten mit Atemwegs-Symptomen

Zu dieser Kategorie von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die als solche im Studienprotokoll vorab geplant war, traten insgesamt sehr wenige Ereignisse auf, wobei die Häufigkeit unter TEZ/IVA vom Trend geringer ausfiel als unter Placebo, ohne jedoch statistisch signifikant zu sein. Bezüglich des Subgruppenfaktors „Geschlecht“ lag ein Beleg auf Effektmodifikation vor. Hinsichtlich des Geschlechts ist festzustellen, dass ein deutlicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zu weniger unerwünschten Atemwegs-Symptomen unter TEZ/IVA für die Subgruppen der männlichen Patienten auftrat (relatives Risiko = 0,2). Für diese Subgruppe wird somit eine relevante Vermeidung von nicht-schwerwiegenden bzw. (zumindest nicht durchgängig) als schwer zu bezeichnenden Symptomen erreicht. Diese rechtfertigt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der alternativen Subgruppe (weibliche Patienten) lag eine statistisch nicht signifikante Veränderung vor, so dass dafür kein Zusatznutzen als belegt betrachtet werden kann.

Weitere Endpunkte

Alle weiteren, hier nicht kommentierten patientenrelevanten Endpunkte begründen keinen über die bisher genannten Aspekte hinausgehenden Zusatznutzen oder einen eventuellen geringeren Nutzen für TEZ/IVA.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität (und damit auch im Zusammenhang mit der Mortalität zu sehen), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Sicherheit/Verträglichkeit ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte mehrere Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen (bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) sowie einen geringen Zusatznutzen (bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit) bei Behandlung mit TEZ/IVA versus Placebo (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation.

Bei einigen Dimensionen der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zusätzlich Belege auf Effektmodifikation hinsichtlich geprüfter Subgruppenfaktoren vor, die aber, primär hinsichtlich mehrerer Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bezüglich der Subgruppen eher gleichgerichtet auftraten. Dem stehen keinerlei Hinweise auf einen geringeren Nutzen gegenüber.

Summarisch wird daher der **Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Best Supportive Care* für das gesamte Anwendungsgebiet B als **beträchtlich** eingestuft.

Basierend auf der randomisierten kontrollierten Studie VX14-661-108 konnte Evidenz hoher Qualität ohne Hinweise auf das Vorliegen eines hohen Verzerrungspotenzials vorgelegt

werden. Zusätzlich sind aus der nicht-randomisierten Verlängerungsstudie VX14-661-110 anhand zweier Patienten-Strata zusätzliche Hinweise auf die Effekte von Tezacaftor/Ivacaftor bei verlängerter Behandlung (über bis zu insgesamt 44 Wochen) ableitbar. Diese stützen die aus der RCT VX14-661-108 gewonnenen positiven Resultate, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der *Best Supportive Care* als hoch bewertet, welches sich in einem **Hinweis** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen niederschlägt.

Die hier zusammenfassend diskutierte Ableitung eines Zusatznutzens wird vorgenommen, obwohl aufgrund der Eigenschaft von TEZ/IVA (plus IVA), als Arzneimittel für seltene Leiden anerkannt zu sein (*orphan drug designation*), der Zusatznutzen bereits feststeht.

Über 95 % der in der Studie VX14-661-108 eingeschlossenen Patienten waren kaukasischer Abstammung und auch die weiteren Charakteristika der Studienpatienten legen nahe, dass von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von der Einzelstudie auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen ist.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-162: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit CF, die heterrozygot hinsichtlich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen (Anwendungsgebiet B)	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurden keine indirekten Verleiche vorgelegt, da direkt vergleichende Evidenz vorhanden ist.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zusätzlich zu der eingeschlossenen RCT werden die Ergebnisse einer nicht randomisierten, einarmigen Verlängerungsstudie mit TEZ/IVA dargestellt (VX14-661-110). Dies ist damit begründet, dass diese Studie im Zulassungsverfahren ebenfalls eine Rolle spielte und wegen der verlängerten Weiterbehandlung bzw. Umstellung auf TEZ/IVA-Behandlung zusätzliche Indizien über Langzeiteffekte dargestellt werden können. Bei der Studie VX14-661-110 handelt es sich um eine Langzeit-Follow-Up Studie, in welche u.a. Patienten der RCT VX14-

661-108 eingeschlossen und bis zu 96 Wochen weiter mit TEZ/IVA behandelt wurden. In diesem Dossier werden die Ergebnisse der Interimsanalysen 1 und 2 der Subgruppe der Patienten, die zuvor an der Studie VX14-661-108 teilgenommen hatten, berichtet. Diese sollen unterstützend zur vorgelegten Evidenz aus RCT die gesamte Datenlage abrunden; die Beurteilung des Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Ergebnisse der eingeschlossenen RCT.

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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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 2006[15]) 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%-

[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.*

Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV_1) 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 (56). 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 praktisch nicht 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 (57) und das Überleben dieser 366 Patienten ab dem Alter von 40 Jahren dargestellt (siehe Abbildung 5).

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

Abbildung 5: 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 mutationsspezifischen CFTR-Modulatoren wie Tezacaftor/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 (58). 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 (10). Dieser Parameter wurde folgerichtig in Leitlinien zur Lungenfunktionsdiagnostik aufgenommen (59). 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 (60). 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%) (10).

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

(61). Abbildung 6 zeigt die in dieser Studie aus den Datensätzen von 673 Patienten ermittelten 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1%.

Abbildung 6: 1- und 2-Jahres-Mortalitätsraten in Abhängigkeit von FEV_1%

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen FEV_1% und der Mortalität. Das alters- und geschlechtsadjustierte Hazard Ratio (HR) für eine Abnahme von 10 Prozentpunkten des FEV_1% betrug in dieser Studie 2,0 (95%-KI: [1,9-2,2], p<0,001). Bei einem FEV_1 < 30 % des erwarteten Normalwertes wurde ein 50%-iges Mortalitätsrisiko für CF-Patienten in den nachfolgenden 2 Jahren vorhergesagt (61). Eine weitere Untersuchung (62) berichtet ein HR für die Mortalität von 0,943 (p<0,001) für eine Zunahme von 1% des FEV_1%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10 Prozentpunkte des FEV_1%, 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 FEV_1% als Endpunkt für die Wirksamkeit von Präparaten mit symptomatischem Therapieansatz bei CF durchgeführt. Als Beispiel sei eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie von Konstan et al. (1995) genannt, die unter medikamentöser Therapie eine langsamere Verschlechterung des FEV_1% im Vergleich zum Placebo unter Beweis stellte (63).

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 FEV_1% verblieb weiterhin einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität (22). Das HR für die Mortalität in dieser Studie beträgt 0,96 für eine Zunahme von 1 % des FEV_1%. Transformiert man diesen Effekt auf die Abnahme um 10

Prozentpunkte des FEV_1%, entspricht das im umgekehrten Fall einem HR von 1,5. Weitere Untersuchungen (64, 65) zeigen ebenfalls eine Korrelation zwischen FEV_1% und der Mortalität.

Die allgemeine Akzeptanz des FEV_1% 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 FEV_1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität** darstellt (10). 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 FEV_1% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen (8).

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 4-163: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	**verfügbare Quellen**			
	Studienberichte	**Registereinträge**	**Publikationen**	**Zusatzanalysen**
VX14-661-108	(47)	(44-46)	(48)	(51)
VX14-661-110	Interimsanalyse 1 (52) Interimsanalyse 2 (53)	(54)	(55)	-

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-086. 9. August 2017. 2017.
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. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CRTR-Gen sind). 2018.
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 7. Februar 2013. 2013.
6. 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.
7. Ware, J, Kosinski, M, Keller, SD. A 12-item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care. 1996;34:220-33.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
9. 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.
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
11. 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.
12. Miller, MR, Hankinson, J, Brusasco, V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
13. Wang, X, Dockery, DW, Wypij, D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. Pediatr Pulmonol. 1993;15(2):75-88.
14. 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.

15. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8(1):50-9.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, G. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
17. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205-16.
18. Goss, CH, Burns, JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.
19. Zemanick, ET, Harris, JK, Wagner, BD, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. PLoS One. 2013;8(4):e62917.
20. Zemanick, ET, Wagner, BD, Harris, JK, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. Pediatr Pulmonol. 2010;45(6):569-77.
21. 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.
22. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153(4):345-52.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Targett, K, Bourke, S, Nash, E, et al. Employment in adults with cystic fibrosis. Occup Med (Lond). 2014;64(2):87-94.
29. Quittner, AL. Measurement of quality of life in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 1998;4(6):326-31.
30. Goss, CH, Quittner, AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):378-86.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Ware, JE. SF-36 Health Survey Update. In: Maruish ME, editor. The use of psychological testing for treatment planning and outcomes assessment. Mahwah (NJ): Lawrence Earlbaum. Med Care. 2004:693-718.
41. Gandek, B, Ware, JE, Aaronson, NK, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol. 1998;51(11):1171-8.
42. Kontodimopoulos, N, Pappa, E, Niakas, D, et al. Validity of SF-12 summary scores in a Greek general population. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:55.
43. 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.
44. Clinicaltrials.gov. 2015. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392234 [Zugriff am: 17.09.2018].
45. ICTRP. 2018. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am: 17.09.2018].
46. PharmNet. 2014. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function; [Zugriff am: 17.09.2018].
47. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX14-661-108. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years of Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CRTR Mutation, and a Second Allele With a CFTR Mutation Predicted to Have Residual Function. 09.06.2017. Version 1.0. 2017.
48. Rowe, SM, Daines, C, Ringshausen, FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2017;377(21):2024-35.

49. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zuatzanalysen zur Begleitmedikation der Studie VX14-661-108. 2018.
50. Hankinson, JL, Odencrantz, JR, Fedan, KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):179-87.
51. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen der Studie VX14-661-108 zur Dossiererstellung. 2018.
52. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX14-661-110. A Phase 3, Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. 02.06.2017. Version 1.0. 2017.
53. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interimsanalyse 2 der Studie VX14-661-110. 2018.
54. Clinicaltrials.gov. 2017. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am: 04.10.2018].
55. Flume, P, Owen, CA, Biner, RF, et al. A Phase 3 Study of Tezacaftor/Ivacaftor Therapy: Interim Analysis of Pooled Long-term Safety, and Efficacy in Patients Heterozygous for F508del-CFTR and a Residual Function Mutation. 41st Annual European Cystic Fibrosis Conference, June 6-9, 2018; Belgrade, Serbia. 2018.
56. Davis, PB, Byard, PJ, Konstan, MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatr Res. 1997;41(2):161-5.
57. 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.
58. 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.
59. Vogelmeier, C, Buhl, R, Criee, CP, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft fur Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie. 2007;61(5):e1-40.
60. Mangiapane, S, Garrido, MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Köln: 2009.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.

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

	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	17.09.2018
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 ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	ivacaftor*	464
S2	RN(873054-44-5)	0
S3	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	121
S4	S1 OR S2 OR S3	492
S5	tezacaftor*	15
S6	RN(1152311-62-0)	0
S7	"VX-661" OR "VX 661" OR VX661	11
S8	S5 OR S6 OR S7	23
S9	S4 AND S8	21
S10	symkevi OR symdeko	0
S11	S9 OR S10	21
S12	DTYPE("randomized controlled trial")	468.008
S13	randomised OR randomized	784.363
S14	placebo	211.676
S15	S12 OR S13 OR S14	850.322
S16	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4.494.663
S17	S15 NOT S16	811.798
S18	S11 AND S17	4

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	17.09.2018
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 ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S19	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor")	1.633
S20	ivacaftor*	1.836
S21	RN(873054-44-5)	1.203
S22	"VX-770" OR "VX 770" OR VX770 OR KALYDECO	673
S23	S19 OR S20 OR S21 OR S22	1.909
S24	EMB.EXACT.EXPLOD E("tezacaftor")	83
S25	tezacaftor*	102
S26	RN(1152311-62-0)	81
S27	"VX-661" OR "VX 661" OR VX661	121
S28	S24 OR S25 OR S26 OR S27	166
S29	S23 AND S28	154
S30	EMB.EXACT.EXPLODE("ivacaftor plus tezacaftor")	42
S31	symkevi OR symdeko	2
S32	S29 OR S30 OR S31	155
S33	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1.338.074
S34	pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	195.466
S35	placebo*	428.011
S36	EMB.EXACT.EXPLOD E("placebo")	361.641
S37	S33 OR S34 OR S35 OR S36	1.592.778
S38	S32 AND S37	45
S39	S18 OR S38	49
S40	S18 OR S38	45[a]

[a] Dublikate zwischen MEDLINE und EMBASE werden in diesem Schritt entfernt.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	17.09.2018
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(symkevi OR symdeko):ti,ab,kw	0
#2	(tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661):ti,ab,kw	36
#3	(ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770):ti,ab,kw	308
#4	#2 AND #3	36
#5	#1 OR #4	36

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Studienregister	Treffer insgesamt	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	32	0	32
EU Clinical Trials Register	14	0	14
WHO – ICTRP-Portal	72	41	31
PharmNet.Bund	18	8	10

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.09.2018
Suchstrategie	symkevi OR symdeko OR ((tezacaftor OR "VX-661" OR "VX 661" OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR VX-770 OR "VX 770" OR VX770)) [field : other terms]
Treffer	32

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	17.09.2018
Suchstrategie	Suche 1: symkevi OR symdeko Suche 2: (tezacaftor OR "VX 661" OR VX661) AND (ivacaftor OR kalydeco OR "VX 770" OR VX770)
Treffer	Suche 1: 0 Suche 2: 14

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	17.09.2018
Suchstrategie	Suche 1: ivacaftor AND tezacaftor Suche 2: ivacaftor AND VX-661 Suche 3: symkevi OR symdeko Suche 4: ivacaftor AND VX661 Suche 5: ivacaftor AND 1152311-62-0 Suche 6: tezacaftor AND VX-770 Suche 7: tezacaftor AND VX770 Suche 8: tezacaftor AND 873054-44-5 Suche 9: tezacaftor AND kalydeco
Treffer	insgesamt: 72 davon Duplikate: 41 Unikate: 31

Studienregister	PharmnetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.09.2018
Suchstrategie	Suche 1: VX-661 [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 2: symkevi [textfelder] OR symdeko [textfelder] Suche 3: tezacaftor [active substance] AND ivacaftor [active substance] Suche 4: tezacaftor [active substance] AND VX-770 [active substance]
Treffer	Suche 1: 10 Suche 2: 0 Suche 3: 4 (ausschließlich Duplikate zu Suche 1) Suche 4: 4 (ausschließlich Duplikate zu Suche 1)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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.	Publikation	Auschlussgrund
1.	Doull, I. Cystic fibrosis papers of the year 2017. Paediatric Respiratory Reviews. 2018;27:2-5.	A8
2.	Fischer, R, Rowe, SM, Davies, JC, Nair, N, Han, L, Lekstrom-Himes, J. Efficacy and safety of tezacaftor/ivacaftor in patients (Pts) aged >= 12 years with CF heterozygous for F508del and a residual function mutation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 3 study. Pneumologie. 2018;72.	A8
3.	Flume, P, Owen, CA, Fischer Biner, R, Simard, C, Downey, DG, Zhou, H, et al. A phase 3, open-label study of tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) therapy: Interim analysis of pooled safety, and efficacy in patients heterozygous for F508del-CFTR and a residual function mutation. Journal of Cystic Fibrosis. 2018;17:S29.	A5
4.	Pilewski, JM, Donaldson, SH, Cooke, J, Lekstrom-Himes, J. Phase 2 studies reveal additive effects of VX-661, an investigational CFTR corrector, and ivacaftor, a CFTR potentiator, in patients with CF who carry the ΔF508-CFTR mutation. Pediatric Pulmonology. 2014;49:157-9.	A6
5.	Rowe, SM, Davies, J. CFTR modulation with tezacaftor/ivacaftor in patients heterozygous for F508del and a residual function mutation. Pediatric Pulmonology. 2017;52:175-6.	A8
6.	Rowe, SM, Davies, JC, Nair, N, Han, L, Lekstrom-Himes, J. Efficacy and safety of tezacaftor/ ivacaftor and ivacaftor in patients aged ≥12 years with cf heterozygous for f508del and a residual function mutation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover phase 3 study. Pediatric Pulmonology. 2017;52:317.	A8
7.	Southern, KW, Patel, S, Sinha, IP, Nevitt, SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018(8).	A1
8.	Pilewski, JM, Cooke, J, Lekstrom-Himes, J, Donaldson, S. VX-661 in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis and the F508del-CFTR mutation. Journal of Cystic Fibrosis. 2015;14:S1.	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Registertreffer	Auschlussgrund
1.	Euctr. A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004479-35 [Zugriff am:	A1
2.	Euctr. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004134-29 [Zugriff am:	A7
3.	Euctr. A Phase 3, Open-label Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000185-11 [Zugriff am:	A2
4.	Euctr. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000184-89 [Zugriff am:	A7
5.	Euctr. 2015. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004827-29 [Zugriff am:	A7
6.	Euctr. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003585-11 [Zugriff am:	A7
7.	Euctr. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000454-36 [Zugriff am:	A7
8.	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-	A1

	search/search?query=eudract_number:2017-000540-18 [Zugriff am:	
9.	Euctr. 2017. A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000797-11 [Zugriff am:	A7
10.	Euctr. 2018. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Olde. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002968-40 [Zugriff am:	A5
11.	Euctr. 2018. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004133-82 [Zugriff am:	A7
12.	Euctr. 2018. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004132-11 [Zugriff am:	A2
13.	Euctr. 2018. A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000126-55 [Zugriff am:	A7
14.	Euctr. 2018. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation. Vx; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000183-28 [Zugriff am:	A2
15.	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661/Ivacaftor in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953314 [Zugriff am:	A5
16.	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730208 [Zugriff am:	A1
17.	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long Term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have an F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565914 [Zugriff am:	A5
18.	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516410 [Zugriff am:	A1
19.	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Who Have One F508del-CFTR Mutation and a Second Mutation That Has Been Demonstrated to be Clinically Responsive to Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412111 [Zugriff am:	A7
20.	clinicaltrials.gov. A Phase 2 Study to Evaluate Effects of VX-661/Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508207 [Zugriff am:	A1
21.	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With Tezacaftor/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486236 [Zugriff am:	A7

22.	clinicaltrials.gov. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347657 [Zugriff am:	A1
23.	clinicaltrials.gov. An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on Ivacaftor and VX-661 in Combination With Ivacaftor; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015507 [Zugriff am:	A5
24.	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate Safety and Efficacy of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation With an Open-Label Expansion; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070744 [Zugriff am:	A1
25.	clinicaltrials.gov. Study of VX-661 Alone and in Combination With Ivacaftor in Subjects Homozygous or Heterozygous to the F508del-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR) Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531673 [Zugriff am:	A1
26.	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With TEZ/IVA in CF Subjects With an F508del CFTR Mutation; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03537651 [Zugriff am:	A5
27.	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951182 [Zugriff am:	A2
28.	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951195 [Zugriff am:	A2
29.	clinicaltrials.gov. Evaluation of VX-659/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633526 [Zugriff am:	A1
30.	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525444 [Zugriff am:	A7
31.	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525574 [Zugriff am:	A5
32.	clinicaltrials.gov. A Study of VX-445 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525548 [Zugriff am:	A2
33.	clinicaltrials.gov. Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278314 [Zugriff am:	A5
34.	clinicaltrials.gov. Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624101 [Zugriff am:	A7
35.	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447249 [Zugriff am:	A2
36.	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Long Term Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447262 [Zugriff am:	A5
37.	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of TEZ/IVA in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559062 [Zugriff am:	A1
38.	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03224351 [Zugriff am:	A2

39.	clinicaltrials.gov. A Study of VX-659 Combination Therapy in CF Subjects Homozygous for F508del (F/F); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460990 [Zugriff am:	A1
40.	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Adults With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029455 [Zugriff am:	A2
41.	clinicaltrials.gov. : TRANSITION: An Observational Study of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva); Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445793 [Zugriff am:	A5
42.	clinicaltrials.gov. Personalized Theratyping Trial; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587961 [Zugriff am:	A5
43.	clinicaltrials.gov. A Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227471 [Zugriff am:	A2
44.	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:	A1
45.	clinicaltrials.gov. Study Assessing PTI-428 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Effect in Subjects With Cystic Fibrosis; Abrufbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591094 [Zugriff am:	A2
46.	ICTRP. 2015. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A7
47.	ICTRP. 2015. An Open-Label, Phase 1 Study in Healthy Adult Subjects to Examine the Effects of Multiple-Dose Ciprofloxacin on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of Ivacaftor and on the Multiple-Dose Pharmacokinetics of VX-661 Administered in Combination With Ivacaftor. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A7
48.	ICTRP. 2016. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR). Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A1
49.	ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. Vx, B. G; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
50.	ICTRP. 2017. A Phase 1, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Dose Escalation, and Bioavailability Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of VX-659 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
51.	ICTRP. 2017. Tezacaftor/Ivacaftor Combination Therapy Expanded Access Program for Patients 12 Years of Age and Older With Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A5
52.	ICTRP. 2017. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A6
53.	ICTRP. 2017. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Exploratory Study to Evaluate Effects of VX-661 in	A1

	Combination With Ivacaftor on Lung and Extrapulmonary Systems in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	
54.	ICTRP. 2018. 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:	A1
55.	ICTRP. 2018. A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
56.	ICTRP. 2018. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
57.	ICTRP. 2018. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
58.	ICTRP. 2018. A Phase 1/2 Study of VX-445 in Healthy Subjects and Subjects with Cystic Fibrosis. Vx, L. N; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A7
59.	ICTRP. 2018. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
60.	ICTRP. 2018. A Phase 2, Randomized, Double Blind, Controlled Study to Evaluate the Safety of VX-152 Combination Therapy in Adults With Cystic Fibrosis. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
61.	ICTRP. 2018. 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:	A1
62.	ICTRP. 2018. : TRANSITION: An Observational Study of the Effects on Sweat Chloride and Clinical Outcomes of Transition From Lumacaftor/Ivacaftor to Tezacaftor/Ivacaftor (Tez/Iva). Hs; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A5
63.	ICTRP. 2018. A Phase 1, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multiple Dose Escalation Study Evaluating Safety and Pharmacokinetics of VX-440 in Combination With VX-661/Ivacaftor in Healthy Adult Subjects. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
64.	ICTRP. 2018. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 6 Years and Older, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx, E. I; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A5
65.	ICTRP. 2018. A Phase 1/2 Study of VX-121 in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis. Vx, Ver904Ec; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A1
66.	ICTRP. 2018. A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter:	A1

	http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	
67.	ICTRP. 2018. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-659 Combination Therapy in Subjects Aged 18 Years and Older With Cystic Fibrosis. Vx, E. I; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
68.	ICTRP. 2018. Novel Therapeutic Approaches for Treatment of CF Patients With W1282X Premature Termination Codon Mutations. Irb; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A5
69.	ICTRP. 2018. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A2
70.	ICTRP. 2018. A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A6
71.	ICTRP. 2018. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A1
72.	ICTRP. 2018. A Phase 2, Randomized, Multicenter, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 in Combination With Ivacaftor for 12 Weeks in Subjects With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation With an Open-Label Extension. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A1
73.	ICTRP. 2018. A Phase 3, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation. Vx; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A1
74.	ICTRP. 2018. A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Evaluate the Effect of VX-661 in Combination With Ivacaftor on Chest Imaging Endpoints 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:	A1
75.	ICTRP. 2018. Personalized Theratyping Trial. Irb; Abrufbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/ [Zugriff am:	A5
76.	PharmNet. A Phase 3, Double-blind, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation; [Zugriff am:	A1
77.	PharmNet. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-659 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF); [Zugriff am:	A2
78.	PharmNet. 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:	A1

79.	PharmNet. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Ivacaftor-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and a Second CFTR Allele With a Gating Defect That Is Clinically Demonstrated to be Ivacaftor Responsive; [Zugriff am:	A1
80.	PharmNet. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of VX-440 Combination Therapy in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis; [Zugriff am:	A2
81.	PharmNet. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long term Treatment With VX 661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am:	A5
82.	PharmNet. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation and With a Second CFTR Mutation That Is Not Likely to Respond to VX-661 and/or Ivacaftor Therapy (F508del/NR); [Zugriff am:	A1
83.	PharmNet. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am:	A1
84.	PharmNet. A Phase 2, Multicenter, Double Blinded, Placebo Controlled Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/Ivacaftor Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del CFTR Mutation; [Zugriff am:	A6

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-164 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 4-164 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-108

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	*Primäres Ziel:* Untersuchung der Wirksamkeit von TEZ in Kombination mit IVA (TEZ/IVA) und IVA als Monotherapie über 8 Wochen 8 bei Patienten mit CF welche heterozygot für F508del sind und eine Mutation in RF auf dem CFTR Protein (F/RF) aufweisen. *Sekundäre Ziele:* • Untersuchung der Sicherheit von TEZ/IVA bei Behandlung über 8 Wochen • Untersuchung der Sicherheit von IVA als Monotherapie bei Behandlung über 8 Wochen • Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von TEZ und seinen Metaboliten M1 (M1-TEZ), sowie IVA und seinen Metaboliten M1 (M1-IVA)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Dreiarmige, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, 2-periodige Phase 3 Studie mit Crossover. Hierbei handelte es sich um eine parallele Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (Version 2.0, 06.08.2015)** • Modifizierung der Reihenfolge für Untersuchungen zur Reduzierung der Blutabnahmen • Spezifizierung dass der Schweißchlorid-Test im Screening optional ist, sofern medizinische Aufzeichnungen zu Bewertung der Studieneignung herangezogen werden. • Hinzufügung von zusätzlichen IRT und FE-1 Untersuchungen zu Woche 4 und Woche 20; Modifizierung der anderen Endpunkte für IRT und FE-1 • Patienten ist es gestattet FE-1 Proben zu Hause zu entnehmen • Hinzufügung von ophthalmologischen Untersuchungen bei ETT Visiten oder Safety Follow-Up Visiten für Patienten <

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		18 Jahren während des Screening und weiteren Maßnahmen hinsichtlich der Untersuchung • Hinzufügung von Spirometrie Untersuchungen bei Patienten < 18 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings innerhalb von 2 – 4 Stunden nach Dosiseinnahme an Tag 1 und Tag 15 im jeweiligen Behandlungsarm. Zusätzlich weitere Maßnahmen hinsichtlich der Untersuchung • Änderung des Schweißchlorid-Werts als wichtigster sekundärer Endpunkt zu sekundären Endpunkt. Änderung von CFQ-R Atemwegsbereich von sekundären Endpunkt zu wichtigsten sekundären Endpunkt • Ausweitung der Screening Periode auf 2 Wochen (anstatt 1 Woche) um die Ergebnisse der Genotypisierung miteinbeziehen zu können • Überarbeitung der Liste für eingeschränkte Medikamente zur Berücksichtigung von weiteren verfügbaren CFTR Modulatoren, außer IVA (Kalydeco); Überprüfung der Einschränkung dieser Modulatoren, so dass diese mit Ausschlusskriterium 8 (nicht erlaubt innerhalb von 30 Tagen Screenings) übereinstimmt. • Hinzufügung von Voraussetzungen für die Auswasch-Phase bei Patienten, welche zuvor mit einem anderen CFTR Modulator behandelt wurden. • Hinzufügung von Details über die Kriterien zur Bestimmung von geeigneten CTFR Mutationen; Aktualisierung der Kriterien, welche besagen, dass alle Mutationen potentiell auf IVA als Monotherapie anschlagen sollen. • Überprüfung der Liste geeigneter Mutationen: Entfernung von P205S, A106T und R1070Q. Hinzufügung von E831X • Hinzufügung von Anweisungen zur Beibehaltung der Verblindung von IRT und FE-1 Daten. • Überprüfung der Formel zur Berechnung der Anzahlt an Tagen von hospitalisierten PEs. • Bei der Vitalzeichenkontrolle soll die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Temperatur oral gemessen werden. • Hinzufügung eines Zeitfensters von ± 15 Minuten für alle EKG Untersuchungen Postdosis. • Hinzufügung von SE zur Liste der deskriptiven Statistiken • Überprüfung der Definition der *treatment emergent* Periode zur Beschreibung von Patienten, welche in die Verlängerungsstudie übergehen. • Hinzufügung der Verlängerungsstudie als Definition für die Nachbehandlungs-Medikation **Amendment 2 (Version 3.0, 10.06.2017)** • Entfernung des Zeitrahmens für die Tag 113 Visite, da dieser bereits mit Ende der Auswasch-Periode gegeben ist • Präzisierung des Zeitpunktes der Auswasch-Periode. Der Zeitraum der Auswasch-Periode wurde von ± 7 auf + 7 Tage geändert, da diese mindestens 8 Wochen Zeit beansprucht. Die Auswasch-Periode kann mit Zustimmung des klinischen Monitors verlängert werden, so dass Patienten mit einer Erkrankung während der Auswasch-Periode die Möglichkeit besitzen sich zu erholen bevor diese in Behandlungsphase 2 übergehen. • Patienten, die frühzeitig die Behandlung mit der Studienmedikation in Behandlungsphase 1 abgebrochen haben, bekommen keine Visiten und Untersuchungen mehr in Behandlungsphase 2 • Patienten müssen entweder Einschlusskriterium 6 oder 7 entsprechen. Einschlusskriterium 6 betrifft Patienten mit einem Schweißchlorid-Wert von ≥60 mmol/L. Einschlusskriterium 7 betrifft Patienten mit einem Schweißchlorid-Wert von <60 mmol/L. • Alle Patienten müssen eine CFTR Genotypisierung während des Screenings machen • Überarbeitung der Beschreibung zum Zeitpunkt der Spirometrie-Untersuchung bezüglich der Bronchodilatoren Verwendung, so dass diese

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Übereinstimmt mit der Beschreibung in Protokoll Abschnitt 11.6.1. • Patienten die im Screening nicht den passenden Genotyp besitzen, werden nicht im FAS mit einbezogen, da diese nicht der Zielpopulation der Studie entsprechen • Reduzierung der Populationsgröße von 300 Patienten (50 Patienten pro Sequenz) auf ca. 204 Patienten (34 Patienten pro Sequenz), basierend auf der Veränderung in der Teststrategie (siehe unten). Die überarbeitete Power Berechnung mit einer Populationsgröße von 204 Patienten wird dargestellt. • Die relative Veränderung im FEV_1% wird von einem wichtigen sekundären Endpunkt zu einem sekundären Endpunkt. Darüber hinaus wird dieser aus der Testhierarchie entfernt, da die relative Veränderung ähnliche Informationen wie die absolute Veränderung (primärer Endpunkt) wiedergibt. • Spezifizierung der jährlichen Dauer von Hospitalisierungen aufgrund von PE. Diese werden mittels den Daten für bis zu Woche 8 aus jeder Behandlungsphase ermittelt. • Entfernung der Responderanalyse für FEV_1%, da diese schwierig zu interpretieren ist ohne einen validierten und identifizierten, klinisch relevanten Unterschied im FEV_1% • Die Ausgangswerte für Schweißchlorid (Mittelwert für den linken und rechten Arm) müssen mit den Ausgangswerten in anderen Studienuntersuchungen übereinstimmen (die aktuellste nicht-fehlende Messung soll vor der ersten Studiendosis erfasst werden) • Entfernung des statistischen Vergleichs von TEZ/IVA und IVA als Monotherapie aus der Teststrategie, damit diese mit den primären Zielen übereinstimmt. Die Teststrategie wurde mit einer einzigen, stufenweise hierarchischen Annäherung ersetzt. • Die IVA Broschüre für den Prüfarzt wurde aktualisiert, da eine neue Version verfügbar war.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Patienten (oder deren gesetzliche Vertreter) die eine Einverständniserklärung oder Zustimmungserklärung abgegeben haben 2. Bereitschaft sich an den Studienplan, Einschränkungen, Behandlungsplan, Labortests, Studienprozeduren, Verhütungsanforderungen zu halten. 3. Patienten (männlich und weiblich), 12 Jahre oder älter zum Tag der Einverständniserklärung, gegebenenfalls am Tag der Zustimmung. 4. Heterozygot für die F508del und eine Mutation mit einer RF des CFTR Proteins (F/RF). Der Genotyp muss im Rahmen des Screenings vor der Randomisierung bestimmt werden. CFTR Mutationen, welche wahrscheinlich eine RF entwickeln werden, sind als die folgenden definiert: 2789+5G→A, 3849+10kbC→T, 3272-26A→G, 711+3A→G, E56K, P67L, E831X, R74W, D110E, D110H, R117C, E193K, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, S945L, S977F, F1052V, K1060T, R1070W, F1074L, D1152H, D1270N. 5. $FEV_1\% \geq 40\%$ und $\leq 90\%$ des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Zeitpunkt des Screenings. Spirometriemessungen müssen den Kriterien der *American Thoracic Society* und der *European Respiratory Society* entsprechen. *Patienten, welche Einschlusskriterium 6 ODER 7 erfüllten, wurden akzeptiert.* 6. Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/L in den Testergebnissen während des Screenings ODER dokumentiert in der Patientenakte 7. Ist der Schweißchlorid-Wert < 60 mmol/L, muss dokumentierte Evidenz für eine chronische sinopulmonare Erkrankung vorliegen, manifestiert durch mind. 1 der folgenden Ursachen: • Konstante Kolonisierung/Infektion mit einem typischen CF Pathogen, einschließlich Staphylococcus Aureus, Haemophilus Influenza und mucoide und nicht-mucoide Pseudomonas Aeruginosa

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(P. aeruginosa) • Chronischer Husten und Schleimproduktion • Permanente strahlenbedingte Abnormalitäten in der Brust (z.B. Bronchiektase, Atelektase, Einlagerungen, Lungenblähung • Nasenpolypen, chronische Nebenhöhlenentzündung, radiographisch oder computertomographisch festgestellte Abnormalitäten in den Nasennebenhöhlen Die spezifischen Kriterien für solche Patienten wurden vor der Randomisierung mit dem medizinischen Monitor abgestimmt. 8. Stabile CF-Erkrankung, beurteilt durch den Prüfarzt 9. Bereitschaft 24 Wochen lang CF Medikamente einzunehmen oder, falls umsetzbar, einen Safety Follow-Up Visit **Ausschlusskriterien:** 1. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt. Zum Beispiel: • Vorgegangene Zirrhose mit portaler Hypertension und/oder Risikofaktoren für Torsades de Pointes (z.B. Long-QT-Syndrom in der Familie, Hpokaliämie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Bradykardie, Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Arrythmie (ventrikuläre und Vorhofflimmern), Übergewicht, akute neurologische Ereignisse (Subarachnoidalblutung, intrakranielle Blutung, Apoplexie, Hirntraume) und autonome Neuropathie). 2. Eine der folgenden Laborwertveränderung zum Zeitpunkt des Screenings. • Hämoglobin < 10 g/dL • Abnormale Leberfunktion definiert als mindestens 2 der folgenden Werte: ≥ 3 x ULN AST, ≥ 3 x ULN ALT, ≥ 3 x ULN GGT, ≥ 3 x ULN ALP, oder ≥ 2 x ULN des Gesamt-Bilirubins. • Abnormale Nierenfunktion, definiert als glomuläre Filtrationstrate ≤ 50

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mL/min/1,73 m2 (mittels Formel für Ernährungsmodifikation bei Nierenerkrankung berechnet) für Patienten ≥ 18 Jahren und ≤ 45 mL/min/1,73 m^2 (mittels Counahan-Barratt-Gleichung berechnet) bei Patienten von 12 bis 17 Jahren (einschließlich) 3. Eine akute obere oder untere Atemwegsinfektion, PEx, oder Veränderung der Therapie (einschließlich Antibiotika) einer pulmonaren Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn (erste Dosisvergabe). 4. Ein 12-Kanal-EKG zeigt einen QTcF-Wert von > 450 ms beim Screening. Wenn der QTcF-Wert 450 ms im Screening-EKG überschreitet, sollte während des Screeningzeitraums das EKG zweimal wiederholt werden. Der Durchschnittswert der 3 QTcF-Messungen sollte verwendet werden, um die Eignung des Patienten festzustellen. 5. Vorausgegangene Organ- oder hämatologische Transplantation. 6. Vorausgegangener Alkohol- oder Drogenmissbrauch, festgestellt durch den Prüfarzt, einschließlich – aber nicht limitiert – Cannabis, Kokain und Opiaten. 7. Vorgeschichte oder Nachweis eines klinisch relevanten Katarakt, Linsentrübung, Y-Naht oder lamellenartige Ringe 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 3 Monaten vor dem Screening durchgeführt wurde. Hatte der Patient eine nachgewiesene bilaterale Linsenentfernung, musste die augenärztliche Untersuchung nicht durchgeführt werden und das Kriterium war nicht anwendbar. 8. Derzeitige oder vorherige Teilnahme an einer Arzneimittelstudie (einschließlich Studien mit TEZ, Lumacaftor (VX-809) und/oder IVA) oder die Verwendung von verfügbaren CFTR-Modulatoren (z.B.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kalydeco) innerhalb von 30 Tagen vor Screening. • Eine Auswasch-Phase von 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten der vorhergegangenen Arzneimittelstudie oder Verwendung öffentlich verfügbarer CFTR Modulatoren. Was länger andauert, muss vor dem Screening vorbei sein. Die Dauer der verstrichenen Zeit kann länger sein, wenn lokale Zulassungsrichtlinien es erfordern. • Patienten, welche nach Randomisierung die Studie VX12-809-105 (Studie 809-105) abgebrochen haben, waren nicht für die Teilnahme zugelassen. • Derzeitige Teilnahme in einer nicht-interventionellen Studie (einschließlich Beobachtungsstudien und Studien, welche ohne Verabreichung der Studienmedikation bewertet werden) verboten. 9. Benutzung eingeschränkter Medikamente und Lebensmittel innerhalb des spezifizierten Zeitrahmens vor Einnahme der ersten Studiendosis (Siehe Tabelle 9-1) 10. Schwangere und stillende Frauen (Frauen mit Gebärpotential müssen einen negativen Schwangerschaftstest im Rahmen des Screenings an Tag 1 vorweisen können) 11. Sexuell aktive Patienten mit Fortpflanzungspotential, welche nicht den Verhütungsrichtlinien folgen. 12. Der Patient oder ein naher Verwandter des Patienten ist Prüfer oder Zweitprüfer, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator oder anderer unmittelbar an der Durchführung der Studie beteiligter Mitarbeiter. Erwachsene (ab 18 Jahren), die mit einem Mitarbeiter der Studie verwandt sind, können in der Studie randomisiert werden, sofern • der Patient lebt unabhängig und wohnt nicht gemeinsam mit einem Mitarbeiter der Studie. • der Patient nimmt an einem anderen Studienzentrum an welchem der Familienangehörige beschäftigt ist teil. 13. Kolonisation mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des pulmonalen Status assoziiert sind (z.B.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa, und Mycobacterium abcessus) Für Patienten, die diesbezüglich in der Vorgeschichte einen positiven Befund gehabt haben, könnte der Prüfer durch folgende vorgeschlagene Kriterien einen Patienten als frei von Kolonisierung ansehen: • Der Patient sollte zwei negative Befunde der Atemwege für die entsprechenden Erreger in den letzten 12 Monaten, ohne weitere positive Kulturen gehabt haben. • Diese 2 Atemwegskulturen sollten zeitlich mindestens 3 Monate auseinander liegen. • Eine der beiden Atemwegskulturen sollte innerhalb der letzten 6 Monate gewonnen worden sein. 14. Patienten waren nicht in den optionalen NPD Untersuchungen zugelassen, sofern diese zusätzliche medizinisch oder körperlich beeinträchtigende Umstände oder sonstige Beschwerden, welche dem Prüfarzt zufolge den Patienten einem signifikanten Risiko aussetzen würde oder die Prozedur beeinträchtigen könnte, oder die Interpretationsfähigkeit der Ergebnisse beeinträchtigen könnte. Darüber hinaus: • Abnormalitäten in den Nasennebenhöhlen • Konstante Sauerstoffunterstützung (24 Std./Tag) über eine Nasenkanüle • Veränderung einer intranasalen Medikation innerhalb von 14 Tagen vor Einnahme der ersten Studiendosis (einschließlich Corticosteroid, Cromolyn, Phenylephrin, etc.)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie (81 Zentren in 10 Ländern: USA, Kanada, Frankreich, Italien, Israel, Großbritannien, Deutschland, Niederlande, Belgien, Australien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienarm 1: • VX-661/Ivacaftor Kombinationstherapie. • Morgens: 1 Tablette Festdosis Kombination aus 100 mg VX-661/150 mg Ivacaftor + 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit Ivacaftor 150 mg • Abends: 1 Tablette Ivacaftor 150 mg Studienarm 2: • Ivacaftor Monotherapie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Morgens: 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit der Festdosis-Kombination und 1 Tablette Ivacaftor 150 mg • Abends: 1 Tablette Ivacaftor 150 mg Studienarm 3: • Placebo • Morgens: 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit der Festdosis-Kombination und 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit Ivacaftor 150 mg • Abends: 1 Tablette Placebo, äußerlich identisch mit Ivacaftor 150 mg
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 Ziel:* Untersuchung der Wirksamkeit von TEZ in Kombination mit IVA (TEZ/IVA) und IVA als Monotherapie zu Woche 8 bei Patienten mit CF welche heterozygot für F508del sind und eine Mutation in RF auf dem CFTR Protein (F/RF) aufweisen. *Sekundäre Ziele:* • Untersuchung der Sicherheit von TEZ/IVA bei 8 Wochen Behandlung • Untersuchung der Sicherheit von IVA als Monotherapie bei 8 Wochen Behandlung Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) von TEZ und seinen Metaboliten M1 (M1-TEZ), sowie IVA und seinen Metaboliten M1 (M1-IVA) Die Erhebungszeitpunkte der primären und sekundären Endpunkte waren: Woche 1 (Tag 1), Woche 2 (Tag 15/±3 Tage), Woche 4 (Tag 29/±5 Tage), Woche 8 (Tag 57/±5 Tage) ⇨ Auswaschphase (Woche 12 Tag 85/±5 Tage) Woche 17 (Tag 113), Woche 18 (Tag 127/±3 Tage), Woche 20 (Tag 141/±5 Tage), Woche 24 (Tag 169/±5), ETT Visite, Safety Follow-Up Visite (28 Tage/±7 Tage) nach Gabe der letzten Dosis
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	*Änderung der primären Zielkriterien:* - Im Protokoll wurde das primäre Analysemodel nicht an den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausgangswert von FEV_1% angepasst. Im SAP wurde das primäre Analysemodell insoweit adjustiert, dass es den Ausgangswert von FEV_1% als fixen Effekt berücksichtigte. - Im Protokoll wurde NPD als „weiterer Endpunkt“ gelistet. Im SAP war keine Analyse für NPD eingeschlossen, da NPD Daten in dieser Studie nicht erhoben wurden. - Das Protokoll schloss Analysen von PE, geplanten Krankenhausaufenthalten und nicht geplanten Krankenhausaufenthalten mit ein. Im SAP wurde nur die Analyse der Anzahl an PE und Zeit-bis-zur-ersten-PE erhoben, aufgrund der 8-Wochen Dauer der Behandlungsperioden. - Die Teststrategie zur Kontrolle der des multiplen Testens wurde überarbeitet, so dass der Test TEZ/IVA vs. Placebo als wesentlicher sekundärer Endpunkt nichtmehr länger durch den Test von IVA als Monotherapie gesteuert wurde *Änderung der sekundären Zielkriterien:* - Im SAP Version 1.0 wurde die jährliche PE Rate als abhängige Variable im Allgemeinen linearen Modell verwendet um die erwartete PE Ereignisrate zu erhalten. In Version 1.1 wurde spezifiziert, dass die abhängige Variable in dem Modell die Anzahl an PE und die Offset-Variable herangezogen wird, um die geschätzte Ereignisrate zu erhalten. - Die Ergebnisse der Eltern/Pflegekräfte-Version des CFQ-R wurden gelistet. Es wurden keine Analysen durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Der primäre Endpunkt zur Untersuchung der Wirksamkeit war die absolute Veränderung im FEV_1% bei Studienbeginn bis zum Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode. Die Nullhypothese besagte, dass die mittlere, absolute Veränderung im FEV_1% von Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 dieselbe ist für a) TEZ/IVA, b) IVA als Monotherapie und c) Placebo. Von einer Standardabweichung von 7%

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgehend, wurden 30 Patienten pro Sequenz benötigt um mindestens eine Power von 90% zu haben um 3% Behandlungsunterschied zwischen TEZ/IVA und Placebo festzustellen beim Vergleich der Mittelwerte des primären Endpunkts. Für die Berechnungen in der Bezugsgröße wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 verwendet. In Bezug auf die Teststrategie, erbrachte die Populationsgröße eine Wahrscheinlichkeit von ca. 85% eine statistisch signifikante Differenz zwischen IVA als Monotherapie und Placebo im primären Endpunkt zu beobachten, unter der Annahme, dass IVA als Monotherapie 3% besser wirkt als Placebo. Die geschätzte Populationsgröße basierte auf 10.000 Simulationen mit einem unvollständigen Blockdesign und unter der Annahme, dass es keine Drop-Outs gibt. In der Simulation wurde die Korrelation zwischen den 2 Behandlungen bei einem Patienten auf 0 geschätzt. Nach Anpassung an einer Drop-Out Rate von 10% wurde die Populationsgröße auf 34 Patienten pro Sequenz erhöht (204 Patienten insgesamt).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein Patient ist bei Vorliegen eines der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückzuziehen: • Eine Patientin oder die Partnerin eines Patienten ist schwanger • Die Behandlung eines Patienten wird durch den Prüfer entblindet Ein Patient kann nach Diskussion zwischen Prüfer und medizinischem Monitor aus einem der folgenden Gründe von der Studienbehandlung zurückgezogen werden: • Ein Patient entwickelt einen gesundheitlichen Zustand, der eine längere gleichzeitige Behandlung mit einer unzulässigen Medikation erfordert oder es kommt zu einer längeren Unterbrechung der Studienmedikation. • Bei einem Patient entwickelt sich eine lebensbedrohliches unerwünschtes Ereignis (UE) oder ein schweres unerwünschtes Ereignis (SUE), welches ihn unmittelbar gefährdet, und eine Unterbrechung der Studienmedikation und einen Abbruch der Studienteilnahme erforderlich macht. • Ein Patient verhält sich nicht konform entsprechend den Studienbedingungen • Ein Patient hat eine Erhöhung der Transaminasen (ALT oder AST)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 11.7.7 im CSR. • Ein Patient hat eine Erhöhung des QTc-Intervalls entsprechend der Bewertung und Handhabung beschrieben in Abschnitt 11.7.7 im CSR. • Ein Patient entwickelt einen Katarakt oder eine Linseneintrübung (siehe Abschnitt 11.7.8 im CSR).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Vom externen Anbieter (Cytel) computergenerierte Randomisierungscodes.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	• Randomisierung im Verhältnis 1:1:1:1:1:1. • Stratifizierung nach Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre), • FEV_1% Grad (<70%, ≥70% des Normwerts) • Typ der RF Mutation auf dem zweiten CFTR Allel (Klasse V nicht anerkannte Splice Mutation vs. Klasse II bis IV RF Mutation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels eines Interactive Web Response Systems (IWRS); Geheimhaltung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	• Unverblindeter Statistiker, welcher die finale Randomisierungsliste erstellt hat und nicht Teil des Studienteams war • Vertex Clinical Operations IWRS Management • Vertex Clinical Supply Chain • IDMC • Externer Anbieter, welcher die unverblindete Analyse für die IDMC vorbereitete • Externer Anbieter, welcher die PK Proben analysierte • Vertex oder externer Anbieter, welcher die Analyse für die PK Population initiierte. • Vertex klinischer Monitor, welcher Zuständig für Sicherheitsbedenken war und in der Lage war einzelne Patienten jederzeit zu Entblinden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vertex Drug Metabolism und PK Labor Personal, welches nicht in der Initiierung der Studie involviert war, war nicht verblindet hinsichtlich der bioanalytischen Ergebnisse, verblieb jedoch in Bezug auf Patientennummer und Behandlungsunterzeichnung verblindet. Dummy Daten wurden zur Entwicklung statistischer Programme verwendet. Während des Prozesses zur Versiegelung der klinischen Datenbank, hatte eine kleine Gruppe, bestehend aus einem Biostatistiker, einem Statistikprogrammierer und einen Statistikprogrammierer zur Validierung, 2 Wochen zuvor Zugang zu den Schweißchlorid, FE-1 und IRT Daten um Sicherzustellen, dass keine signifikanten Probleme vorzufinden waren und um die statistischen Programme final abzustimmen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelte sich um eine doppelblinde Studie. Die Patienten, das Studienpersonal, der Prüfarzt, der Versuchsleiter waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Oral zu verabreichende Filmtabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Zielkriterium:** Die primäre Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt erfolgte mittels einem MIXED Modell basierend auf einer SAS Prozedur. Die Nullhypothese besagte, dass die Absolute Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zum Mittelwert der Woche 4 und Woche 8 identisch bei TEZ/IVA, Placebo und IVA Monotherapie ist. Das Modell für die Primäranalyse beinhaltete auch die absolute Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und 8 als abhängige Variable. Folgende fixen Effekte wurden aufgeführt: Behandlung, Periode, FEV_1% zu Studienbeginn und Patient als zufälliger Effekt. Es wurde angenommen, dass die intraindividuelle Kovarianz dieselbe Compound Symmetry Struktur wie die Behandlungsabschnitte für Placebo aufwies, aber Unterschiede in den CS Strukturen für die Behandlungssequenzen mit dem aktiven Wirkstoff in beiden Perioden bestehen. Die Freiheitsgrade für den F-Test der festen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Effekte wurden mittels der Kenward-Roger-Gleichung ermittelt. Der erwartete Mittelwert der abhängigen Variable, ein 95% Konfidenzintervall und ein zweiseitiger p-Wert wurden für jeden Behandlungsarm dargestellt. Auf gleicher Weise wurden für die Unterschiede in den Behandlungsarmen das entsprechende 95% Konfidenzintervall und ein zweiseitiger p-Wert aufgeführt. Es wurde keine Imputation für fehlende Daten durchgeführt. Deskriptive Statistiken welche mit dem Roh-Wert und der absoluten Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8, sowie die mittlere absolute Veränderung, assoziiert waren, wurden für jeden Behandlungsarm zusammenfassend dargestellt. Zusätzlich, basierend auf die Analyse der Kovarianz (ANCOVA), wurde eine Analyse der absoluten Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 für Behandlungsperiode 1 durchgeführt. Das daraus resultierende Modell beinhaltete Behandlung, Altersgruppe zum Zeitpunkt des Screenings (≥12 und <18 vs ≥18 Jahren), FEV_1%-Wert zu Studienbeginn und Kategorie der RF-Mutation (Klasse V nicht-anerkannte Splice-Mutation vs. Klasse II bis Klasse IV RF Mutation). Der erwartete Mittelwert der abhängigen Variablen wurde für jeden Behandlungsarm, sowie die Differenz in den Behandlungsarmen, zusammen mit dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall präsentiert. *Sensitivitätsanalye für das primäre Zielkriterium:* Zur Überprüfung der Belastbarkeit der primären Analyse wurden folgende Sensitivitätsanalysen herangezogen: • *Mixed-Effects Model for Repeated Measures* (MMRM) Analyse für die absolute Veränderung im FEV_1%-Wert gegenüber Studienbeginn • Wiederholung der primären Analyse mittels multipler Imputation *Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM) Analyse für die absolute Veränderung im* FEV_1%-*Wert gegenüber Studienbeginn* Eine alternative Herangehensweise zur Analyse der absoluten Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn war die Verwendung des MMRM Modells. In der MMRM Analyse war die absolute

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Veränderung von Studienbeginn an zu jeder Visite (Tag 15, Woche 4 und Woche 8) während jeder Behandlungsperiode die abhängige Variable. Die festen Effekte für dieses Modell waren: Behandlung, Periode, Visite innerhalb der Periode, Treatment-by-Visit Interaktion und FEV_1%-Wert zu Studienbeginn. Es wurde geschätzt, dass die intraindividuelle Kovarianz unstrukturiert für die Ebenen der Perioden und unstrukturiert für die Visiten innerhalb der Perioden war. Das direkte Produkt dieser beiden ergab die geschätzte Kovarianz Matrix ((type = UN@UN in SAS Procedure MIXED). Sollte das Modell keine Angleichung ergeben, so wurde eine einfachere Kovarianz Struktur, wie beispielsweise UN@CS, verwendet. Die Freiheitsgrade für den F-Test der festen Effekte wurden mittels der Kenward-Roger-Annäherung geschätzt. Die mittlere Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 für jeden Behandlungsarm wurde anhand von Kontrasten aus dem MMRM geschätzt. Der erwartete Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde auf ähnliche Weise geschätzt. Die Schätzer, das 95% Konfidenzintervall und der zweiseitige p-Wert wurden entsprechend dargestellt. Eine ähnliche Herangehensweise wurde für die Darstellung der Schätzer bei jeder Visite herangezogen. Zusätzlich wurden die Schätzer zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall grafisch dargestellt. *Wiederholung der primären Analyse mittels Multiple Imputation (MI)* Um den Einfluss fehlender Werte zu untersuchen, wurde ein multipler Imputationsalgorithmus herangezogen. Es wurden die fehlenden Werte in der absoluten Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 mittels multipler Imputation ersetzt. Die Imputation wurde nur dann durchgeführt, sobald mehr als 10% der Patienten keine absolute Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 aufwiesen, entweder in Behandlungsperiode 1 oder Behandlungsperiode 2. <u>Wichtiger Hinweis: Sofern ein Wert in Periode 2 aufgrund eines Studienabbruches in Periode 1 nicht vorhanden war, so wurde dieser nicht imputiert.</u> Ein *Mixed Effects* Modell wie es auch in der primären Analyse zu dem primären Endpunkt verwendet wurde, wurde herangezogen und auf jeden imputierte Datensatz angewendet. Für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		MI-Schätzer wurde das kombinierte Ergebnis herangezogen. **Sekundäre Zielkriterien:** *Absolute Veränderung im CFQ-R Atmungsdomäne-Score von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode*. Der CFQ-R ist ein validiertes CF-spezifisches Instrument zur Messung von Lebensqualität-Domänen. Die Analyse zur absoluten Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ im CFQ-R Score (Kinder im Alter von 12 und 13, Jugendliche und Erwachsene zusammengefasst) von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode war ähnlich zur Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkt. In diesem Modell wurde der CFQ-R Score Ausgangswert zu Studienbeginn herangezogen. Der zu erwartende Mittelwert der absoluten Veränderung im CFQ-R Atmungsdomäne-Score von Studienbeginn bis zur Woche 4 und Woche 8 wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall und dem zweiseitigen p-Wert für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Auf analoge Weise wurden die geschätzten Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen und dem entsprechenden 95% Konfidenzintervall, sowie dem p-Wert dargestellt. Die rohen Werte, sowie absolute Veränderung im CFQ-R Atmungsdomäne-Score von Studienbeginn bis zu den Post-Studienbeginn Visiten (Woche 4 und Woche 8) wurden zusammengefasst für jede Behandlungsgruppe in einer deskriptiven Statistik dargestellt. Analoge deskriptive Statistiken wurden verwendet um den durchschnittlichen CFQ-R Atmungsdomäne-Score zu Woche 4 und Woche 8 und die durchschnittliche absolute Veränderung im CFQ-R Atmungsdomäne-Score von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8. Der kumulative Verteilungsplot wurde für diesen Endpunkt erstellt. Es waren 3 potentielle Behandlungsvergleiche für den primären und den haupt-sekundären Endpunkt möglich: TEZ/IVA vs. Placebo, IVA Monotherapie vs. Placebo und TEZ/IVA vs. IVA Monotherapie. Zur Kontrolle der Multiplizität der Endpunkte und Behandlungsarme (Wahrscheinlichkeit eines Typ 1 Fehlers), wurde jeder Endpunkt sequenziell mittels einer Gatekeeping-Methode untersucht.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Relative Veränderung im FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zum Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode Die Analyse dieser Variable erfolgte auf analoge Weise zur primären Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkt. Der geschätzte Mittelwert der relativen Veränderung des FEV_1%-Wert von Studienbeginn bis zum Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall und einem zweiseitigen p-Wert dargestellt. Zusätzlich wurden zusammenfassende Statistiken zu den Post-Studienbeginn-Visiten (Tag 15, Woche 4 und Woche 8) als auch den mittleren relativen Veränderungen im FEV_1%-Wert zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsgruppe dargestellt. Hierfür wurde kein kumulativer Verteilungsplot erstellt. *Absolute Veränderung des Schweißchlorid-Wertes von Studienbeginn bis zum Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 in jeder Behandlungsperiode* Die Analyse dieser Variable erfolgte auf analoge Weise zur primären Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkt. In diesem Modell wurde jedoch FEV_1% durch Schweiß-Chlorid ersetzt. Der geschätzte Mittelwert der absoluten Veränderung des Schweißchlorid-Wert von Studienbeginn bis zum Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 wurde zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall und einem zweiseitigem p-Wert dargestellt. Auf analoge Weise wurde der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zusammen mit dem 95% Konfidenzintervall und dem p-Wert aufgeführt. Zusätzlich wurde mittels deskriptiver Statistik die Rohwerte und die absolute Veränderung des Schweißchlorid-Werts von Studienbeginn bis zu den Post-Studienbeginn Visiten (Woche 4 und Woche 8), der mittlere Schweißchlorid-Wert zu Woche 4 und Woche 8 und die mittlere absolute Veränderung des Schweißchlorid-Wert von Studienbeginn bis zu Woche 4 und Woche 8 zusammenfassend dargestellt. Es wurde kein kumulativer Verteilungsplot für diesen Endpunkt erstellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt: • Alter zum Zeitpunkt des Screenings (≥ 12 und < 18 Jahre und ≥ 18 Jahre) • FEV_1%-Wert zu Studienbeginn (< 40, ≥

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		40 bis < 70 und ≥ 70) • RF Mutation (Klasse V nicht-anerkannter Splice und Klassen II bis IV RF) • Geschlecht • Region (Nordamerika und Europa – Europa beinhaltet Israel und Australien) • Verwendung von inhalativen Antibiotika (Ja/Nein) • Verwendung von inhalativen Bronchodilitatoren (Ja/Nein) • Verwendung von inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung (Ja/Nein) • Verwendung von inhalativen Kortikosteroide (Ja/Nein) • Verwendung von Azithromycin (Ja/Nein) • Kolonisierung mit P. aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor dem Screening (positiv,negativ)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart 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 Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle Placebo / IVA / TEZ/ IVA Rando-misiert: 165 / 164 / 167 Safety Set: 162 / 157 / 162 FAS: 161 / 56 / 161
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: *Beginn:* 27. März 2015 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben) *Ende:* 16. Februar 2017 (Letzter Patient hat seinen letzten Besuch absolviert)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie lief planmäßig bis zur Woche 24
a: nach CONSORT 2010.		

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

Patienten, die in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden (N=496)
Placebo n=165
IVA n=164
TEZ/IVA n=167
Safety Set Periode 1 n=81
Safety Set Periode 1 n=81
Safety Set Periode 1 n=84
FAS Periode 1 n=80
FAS Periode 1 n=81
FAS Periode 1 n=83
Patienten, die in Periode 1 abbrachen n=2
• Nebenwirkung (n=1)
• Keine Befolgung der Studienmedikation (n=3)
Patienten, die in Periode 1 abbrachen n=0
Patienten, die in Periode 1 abbrachen n=1
• Schwangerschaft (eigene oder Partner) (n=1)
Pat. die Periode 1 abschlossen n=79
Pat. die Periode1 abschlossen n=81
Pat. die Periode 1 abschlossen n=83

Abbildung 7: Flow-Chart der Studie VX14-661-108

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VX14-661-110

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	primäres Ziel: Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tezacaftor in Kombination mit Ivacaftor anhand von Langzeitdaten bei CF-Patienten mit einer homzygoten oder heterozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen. sekundäre Ziele: • Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit von Tezacaftor/Ivacaftor in der *Treatment Cohort*. • Untersuchung der Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor nach Ende der Behandlung in der *Observational Cohort*.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, multizentrische Phase-3 *Rollover* Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (Version 2.0 vom 27.05.2016):** • Einfügen der Erlaubnis, dass Patienten, die in der Studie VX14-661-110 an der *Treatment Cohort* teilnehmen, auch für andere Studien von Vertex mit CFTR Modulatoren gescreent werden dürfen; sowie die Möglichkeit, dass Patienten, die ihre Teilnahme an der Studie VX14-661-110 unterbrochen haben, um an einer anderen Studie von Vertex teilzunehmen, wieder in die Studie VX14-661-110 aufgenommen werden können. • Erweiterung der Liste der Vorgängerstudien, aus denen die Patienten eingeschlossen werden können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Unterzeichnete Einverständniserklärung (ICF) und wenn angemessen, eine Zustimmungserklärung 2. Patient hat sein Einverständnis in einer der Vorgängerstudien nicht widerrufen. 3. In der Lage zu sein, Protokollanforderungen, Einschränkungen und Hinweise zu verstehen und einzuhalten und Eignung die Studie wie geplant zu beenden (nach Beurteilung des Prüfarztes und Vertex, basierend u.a. auf der individuellen Studiencompliance der Vorgängerstudien). Kriterien für die *Treatment Cohort* (alle Kriterien müssen erfüllt sein): 4. Ausgewählt für die *Treatment Cohort* 5. Vollendete Behandlung in einer der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vorgängerstudien (103, 106, 107, 108 oder 109); vollendete Behandlung inkl. Safety-Follow-Up für Patienten der Studie 111 bzw. anderer Studien von Vertex mit Tezacaftor/Ivacaftor (Studien 101, 112 und 113 sind nicht geeignete Vorgängerstudien). 6. Bereitschaft CF Medikamente stabil nach Plan einzunehmen bis zum Safety-Follow-up Visit. Kriterien für den Wiedereinschluss in die *Treatment Cohort* (alle Kriterien müssen erfüllt sein): 1. Mind. 4-wöchige vorangegangene Behandlung mit der Studienmedikation bevor Abbruch der Teilnahme an der Studie 110, um an einer anderen Vertex-Studie teilzunehmen (keine LUM/IVA-Studien oder IVA-Monostudien) 2. Vollendeter letzter Studienbesuch an einer geeigneten Vertex-Studie bevor Wiederaufnahme in die Studie 110. 3. Bereitschaft CF Medikamente stabil nach Plan einzunehmen bis zum Safety-Follow-up Visit. 4. Patienten, die die Studie 110 wiederholt abgebrochen haben, dürfen kein zweites Mal wieder eingeschlossen werden. Kriterien für die *Observational Cohort* (alle Kriterien müssen erfüllt sein): 1. < 18 Jahre (bei Einschluss in die Vorgängerstudie) 2. Vollendete Behandlung in einer der Vorgängerstudien (103, 106, 107, 108 oder 109); vollendete Behandlung inkl. Safety-Follow-Up für Patienten der Studie 111 bzw. anderer Studien von Vertex mit Tezacaftor/Ivacaftor (Studien 101, 112 und 113 sind nicht geeignete Vorgängerstudien); jedoch nicht für die *Treatment Cohort* ausgewählt. 3. Mind. 4-wöchige vorangegangene Behandlung mit der Studienmedikation bevor Abbruch der Teilnahme an der Studie 110, um an einer anderen Vertex-Studie teilzunehmen (keine LUM/IVA-Studien oder IVA-Monostudien); jedoch nicht für die *Treatment Cohort* ausgewählt. **Ausschlusskriterien:** 1. Vorausgegangene Erkrankung oder Zustand, der im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder zusätzliches Risiko für den Patienten bei Verabreichung der Studienmedikation birgt. Zum Beispiel:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Schwangere und stillende Frauen: Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss ein negativer Schwangerschaftstest an Tag 1 und vor Verabreichen der ersten Studienmedikation vorliegen. 3. Sexuell aktive Patienten mit der Fähigkeit zur Fortpflanzung, die nicht bereit sind, die Anforderungen zur Empfängnisverhütung zu befolgen. 4. Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation, die im Ermessen des Prüfarztes die Studienergebnisse beeinflussen kann oder zusätzliches Risiko für den Patienten birgt, z.B: • Patienten mit bekannter Allergie oder Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation. • Abnormale Leberfunktion, die zu einem Studienabbruch in einer der Vorgängerstudien geführt hatte. • Abnormale EKG-Werte (z.B. QTc > 450 msek) während der Behandlung mit der Studienmedikation, die zu einem Studienabbruch in einer der Vorgängerstudien geführt hatten. • Weitere schwere oder lebensbedrohlichen Reaktionen auf die Studienmedikation in einer der Vorgängerstudien. 5. Bekannte schlechte Compliance in einer der Vorgängerstudien. 6. Teilnahme an einer anderen als der laut Protokoll geeigneten Vorgängerstudien oder Einnahme eines anderen zugelassenen CFTR Modulators (z.B. Kalydeco). 7. Patienten, die an einer Studie mit mehr als einer verblindeten Studienperiode teilgenommen hatten und die nicht alle diese

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		abgeschlossen hatten, sind nicht geeignet in die *Treatment Cohort* eingeschlossen zu werden. Sie können jedoch in die *Observational Cohort* eingeschlossen werden, wenn die Einschlusskriterien hierfür erfüllt sind. 8. Bereits erfolgter Wiedereinschluss in die *Treatment Cohort*.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie (168 Zentren in Nordamerika, Europa, Israel und Australien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Treatment Cohort*: Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg qd/150 mg q12h, oral verabreicht (morgens: Kombinationstablette TEZ/IVA 100 mg/150 mg; abends: IVA-Monotablette 150 mg) *Observational Cohort*: keine Verabreichung der Studienmedikation
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 Endpunkte (*Treatment Cohort*):** Sicherheit und Verträglichkeit basierend auf unerwünschen Ereignissen, ophtalmologischen Untersuchungen (bei Patienten < 18 Jahre zu Studienbeginn der Vorgängerstudie), Laborwerte, EKG, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie **Sekundäre Endpunkte (*Treatment Cohort*):** • Veränderung des FEV_1% (absolut und relativ) • Veränderung des BMI, BMI z-Scores (< 20 Jahre), CFQ-R „Atmungssystem“, Körpergewicht, Körpergewicht z-Score (< 20 Jahre), Körpergröße z-Score (< 20 Jahre) • Inzidenz pulmonaler Exazerbationen • Zeit bis zur ersten Exazerbation • Pharmakokinetik **Sekundäre Endpunkte (*Observational Cohort*):** Sicherheit basierend auf schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Studienbeginn wurden folgende Änderungen bzgl. der Zielkriterien vorgenommen. • Ausschluss von Patienten aus den Analysesets, die zuvor an einer der noch laufenden verblindeten Studien 109 oder 111 teilgenommen hatten. • Analysen zur Wirksamkeit umfassen keine Patienten der Studie 107, die vorzeitig beendet wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zusammenfassende Statistiken wurden für neu definierte Gruppen (Placebo → TEZ/IVA, Active → TEZ/IVA, gesamt) angegeben. • Definition, welche Werte als Baseline-Werte gelten. • Rate der pulmonalen Exazerbationen: Anzahl der PE als abhängige Variable (nicht die pro Jahr berechneten); Aufnahme einer Offset-Variablen. • Poisson-Regression anstelle von negativer Binomialregression, falls das Modell dieser nicht konvergierte. • Definition der Safety Follow-Up Zeitfenster für die Interimanalyse 1.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es kamen ca. 1375 potentielle Studienteilnehmer aus den Vorgängerstudien in Frage, um in diese Verlängerungsstudie eingeschlossen zu werden. Bei 1375 Patienten und einer angenommenen Inzidenzrate von 40% würde sich folgendes 95% Konfidenzintervall ergeben: [0,374 – 0,426]. Dies wurde als geeignet für die Studienziele erachtet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen konnten jederzeit durchgeführt werden. Es waren keine expliziten Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	nicht zutreffend
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 zutreffend
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 zutreffend
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	Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie, d.h. weder der Patient noch der Behandler waren verblindet bzgl. der Studienmedikation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Endpunkte zur Wirksamkeit:** • Änderungen gegenüber Baseline (Studie 106): MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) mit den folgenden festen Effekten: Behandlung in der Vorgängerstudie, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt, Geschlecht, Alter, Baseline-Wert (Vorgängerstudie), Baseline-Wert×Studienzeitpunkt: LS Means ± SE, 95% KI, deskriptive Statistiken pro Studienzeitpunkt, grafische Darstellung. • Änderungen gegenüber Baseline (Studie 108): MMRM (*Mixed Model for Repeated Measurement*) mit den folgenden festen Effekten: Behandlung in der Vorgängerstudie, Periode, Studienzeitpunkt (innerhalb der Periode), Behandlung×Studienzeitpunkt, Geschlecht, Alter, Baseline-Wert (Vorgängerstudie): LS Means ± SE, 95% KI, deskriptive Statistiken pro Studienzeitpunkt, grafische Darstellung. • Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Studie 106): negative Binomialregression mit den folgenden Variablen: Behandlung in der Vorgängerstudie, Geschlecht, Alter, Baseline-Wert (Vorgängerstudie); Logarithmus der Dauer des PE-Analysezeitraums als Offset: Bei Nichtkonvergieren des Modells wird Poisson-Regression angewendet. • Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Studie 106): negative Binomialregression mit den folgenden Variablen: Behandlung in der Vorgängerstudie, *residual function* Mutation, Geschlecht, Baseline-Wert (Vorgängerstudie); Logarithmus der Dauer des PE-Analysezeitraums als Offset: Bei Nichtkonvergieren des Modells wird Poisson-Regression angewendet. • Zeit bis zur ersten PE: Kaplan-Meier Methode **Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Deskriptive Statistiken für die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, für Laborwerte, für EKG-Ergebnise, für Vitalzeichen, für Pulsoxymetrie, für ophthalmologische Ergebnisse sowie für den Abfall von FEV_1%, FEV_1, BMI und Körpergewicht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A priori waren Analysen für die absolute Änderung von FEV1% für folgende Subgruppen geplant: • Alter (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre) • Geschlecht. Für unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren Subgruppenanalysen geplant für: • Alter bei Screening (<18 Jahre versus ≥ 18 Jahre) • FEV_1% bei Baseline (<40%, ≥ 40% bis <70% und ≥70%).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart 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 Tabelle

	TEZ/IVA IA1	TEZ/IVA IA2*
a) Eingeschlossen	n=870	NA
b,c)		
Safety Set total	n=876	NA
Safety Set Studie 106	n=462	NA
Safety Set Studie 108	n=223	NA
Efficacy Set total	n=681	NA
Efficacy Set Studie 106	n=459	n=459
Efficacy Set Studie 108	n=222	n=226

* Zur Interimsanalyse 2 existiert zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung kein Studienbericht, sondern lediglich ein Tabellensatz, weshalb nicht alle Angaben verfügbar sind.

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: *Beginn:* 31.08.2015 (Erster geeigneter Patient hat die Einverständniserklärung unterschrieben)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Datenbankschluss Interimsanalyse1: 06.03.2017 *Datenbankschluss Interimsanalyse2:* 14.11.2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch planmäßig.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Abbildung 8: Flow-Chart der Studie VX14-661-110

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-108

Studie: VX14-661-108

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX14-661-108	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:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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, d.h. 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, d.h. 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 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde klinische Studie, bei der die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen zufällig und durch einen vorab von Vertex

computergenerierten Randomisierungscode erfolgte. Die Zuordnung war weder dem Patienten noch dem Behandler bekannt und blieb auch während der gesamten Studiendauer vollständig verdeckt. Bis zum offiziellen Datenbankschluss war die Verblindung während aller Schritte des Datenmanagements gewährleistet, so dass keine ergebnissteuernden Datenänderungen erfolgen konnten. Auch weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung der Studienergebnisse hätten führen können, liegen nicht vor. In der Gesamtschau ist die Studie VX14-661-108 als mit niedrigem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte:

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**
- **Morbidität: Responderanalysen der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 8**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**
- **Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Morbidität: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation innerhalb von 8 Wochen**
- **Mortalität bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Erhöhte Transaminasenwerte**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Symptome**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Atemwegs-Ereignisse**
- **Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 – für alle Ereignisse, die bei mindestens 5% aller Patienten auf der PT-Ebene auftraten nach SOC**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

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.

Endpunkte:

- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8 sowie Responderanalyse zu Woche 8**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**
- **Lebensqualität: CFQ-R für Eltern/Betreuer: Veränderung der Punktzahl in 11 Domänen – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**
- **Lebensqualität: Veränderungen der Punktzahl des SF-12 (körperlicher und mentaler Komponenten-Score) – Mittelwert zu Woche 4 und Woche 8**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Diese Endpunkte wurden entweder vom Patienten selbst oder von den Eltern bzw. Betreuern erhoben, die jeweils keinerlei Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Für keinen der berichteten Endpunkte liegen Aspekte vor, die zu einer potenziellen Verzerrung führen könnten.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VX14-661-110

Studie: VX14-661-110

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie VX14-661-110	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:

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht relevant.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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 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:

Endpunkte:

- **Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 36 der Verlängerungsphase**
- **Morbidität: relative Veränderung der Lungenfunktion (FEV_1%) zu Woche 36 der Verlängerungsphase**
- **Morbidität: Veränderung des Body Mass Index (absolut) zu Woche 36 der Verlängerungsphase**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation**
- **Morbidität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe oder Hospitalisierung**
- **Lebensqualität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem' des CFQ-R über 36 Wochen der Verlängerungsphase sowie Responderanalysen**

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 Verzerrungspotenzials auf Studienebene gelten folglich auch die Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch verzerrt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (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: